

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 579**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61K 8/99 (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015** **PCT/US2015/032972**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15184134**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015** **E 15799765 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022** **EP 3148569**

54 Título: **Tratamiento terapéutico de enfermedades cutáneas con microorganismos cutáneos comensales recombinantes**

30 Prioridad:

30.05.2014 US 201462005558 P
30.05.2014 US 201462005652 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2022

73 Titular/es:

AZITRA, INC. (100.0%)
21 Business Park Drive
Branford, CT 06405, US

72 Inventor/es:

MUNIVAR, AZIM, MOMIN y
WHITFILL, TRAVIS, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 929 579 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento terapéutico de enfermedades cutáneas con microorganismos cutáneos comensales recombinantes

5 **Campo**

La presente invención se refiere, en líneas generales, al campo de la biología sintética, microbiología, química de proteínas, protección de la piel, transporte de proteínas extracelulares, transporte intracelular, y al tratamiento y a la prevención de enfermedades cutáneas. La divulgación se refiere, en líneas generales, a métodos y composiciones que emplean cepas modificadas por ingeniería de bacterias cutáneas comensales que producen polipéptidos recombinantes, para el tratamiento terapéutico y la prevención de enfermedades cutáneas, en particular empleando una cepa modificada por ingeniería de *Staphylococcus epidermidis* que produce filagrina recombinante.

15 **Antecedentes**

El advenimiento de los compuestos que se generan mediante la tecnología del ADN recombinante ha facilitado el desarrollo de una amplia gama de agentes terapéuticos que tienen el potencial para tratar una gran variedad de estados patológicos en animales, en particular, en seres humanos. Estos agentes son principalmente de naturaleza proteica.

La epidermis, el epitelio estratificado escamoso de la piel, consiste en múltiples subcapas y es una de las barreras más importantes del cuerpo contra el mundo exterior. El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis y se desarrolla como resultado de la etapa final anucleada en la diferenciación de los queratinocitos de las células en las capas epidérmicas nucleadas. Aunque se reconoce que el estrato córneo es la barrera física más importante, las capas epidérmicas nucleadas también son importantes en la función de barrera (Proksch, Brandner *et al.* 2008). En conjunto, la barrera cutánea protege contra la gran pérdida de agua en una dirección (barrera interior-exterior) y contra la invasión de sustancias nocivas del medio ambiente (barrera exterior-interior) (Proksch, Brandner *et al.* 2008). El mantenimiento de la barrera también es importante para la proliferación equilibrada en la capa basal y la preservación del gradiente de iones de calcio y, por lo tanto, la diferenciación epidérmica adecuada (Lee, Jeong *et al.* 2006).

Obras recientes sugieren que los microorganismos comensales de la piel son esenciales para mantener una piel sana y mantener la barrera cutánea. Los microorganismos comensales son aquellos que son beneficiosos para su sujeto, por ejemplo, hospedadores humanos. Los estudios también sugieren que ciertas enfermedades cutáneas (como el acné vulgar y la dermatitis atópica) pueden estar asociadas con alteraciones de la microflora normal (Lin, Wang *et al.* 2007). Por lo tanto, la idea de que la microflora cutánea puede modularse usando comensales cutáneos específicos para promover la salud o inhibir la enfermedad ha recibido cierta atención (Muizzuddin, Maher *et al.* 2012). Muchas bacterias comensales cutáneas no se consideran patógenas, por lo tanto, estas bacterias pueden potencialmente usarse tópicamente si tienen valor terapéutico (Nakatsuji y Gallo 2014). Hasta ahora, la cantidad limitada de investigaciones en esta área sugiere que las bacterias probióticas convencionales pueden ser de gran valor cuando se usan en la piel. Por ejemplo, se ha demostrado que la aplicación tópica de un lisado de *Bifidobacterium longum* induce una mejoría clínica de la "piel reactiva" (Gueniche, Bastien *et al.* 2010). Esta es una piel que es más sensible a los cambios físicos, como la temperatura atmosférica, y a los cambios químicos, como los que se ven con los productos de aplicación tópica (Gueniche, Bastien *et al.* 2010). Se demostró que la aplicación del lisado de *B. longum* en la piel de los voluntarios disminuía la sensibilidad y disminuía la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) después de retirar la cinta. De forma adicional, se demostró que la aplicación del lisado a la piel *ex-vivo* disminuye los signos de inflamación como la vasodilatación, edema y liberación de TNF- α (Gueniche, Bastien *et al.* 2010, Nalcatsuji y Gallo 2014, Volz, Skabytska *et al.* 2014). También se ha demostrado que la aplicación tópica de *Lactobacillus plantarum* mejora la reparación de tejidos en un modelo de ratón quemado y previene la infección en úlceras crónicas en las piernas y quemaduras en seres humanos (Peral, Martinez *et al.* 2009, Peral, Rachid *et al.* 2010, Brachkova, Marques *et al.* 2011).

Otro estado de la técnica es Oliver Pusch *et al.* (AIDS, vol. 20, n.º 15, 1. Octubre de 2006, páginas 1917-1922) que divulga un microbicida anti-VIH modificado por ingeniería en bacterias comensales: secreción de inhibidores de la fusión del VIH-1 por los lactobacilos; Tschachler E. *et al.* (The LA, the Lancet Publishing Group, Reino Unido, vol. 348, n.º 9028, 7. Septiembre de 1996, páginas 659-663) que divulga enfermedades cutáneas relacionadas con el VIH; Teruraki Nakatsuji *et al.* The Journal of Investigative Dermatology: Official Journal of the Society for Investigative Dermatology and the European Society for Dermatological Research, vol. 134, n.º 1, 1 de enero de 2014, páginas 11-14) que divulga una terapia dermatológica mediante la aplicación tópica de bacterias no patógenas; El documento US 2013/0018000 A1 que divulga polipéptidos recombinantes que incluyen (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina y (b) una secuencia señal de importación celular y métodos para tratar o prevenir enfermedades cutáneas; El documento WO 2014/0259938 A1 que divulga una composición tópica que comprende bacterias transformadas que expresan un compuesto de interés; o el documento WO 2011/150127 A2 que divulga métodos para el suministro de biomoléculas a células eucariotas.

Sin embargo, actualmente existen una serie de limitaciones en el tratamiento de la piel. Muchos tratamientos, como corticosteroides tópicos o productos biológicos caros, no tratan los problemas subyacentes de proteína intrínseca

deficiente en la epidermis o desequilibrios en la diversidad microbiana en la piel. Si bien las proteínas recombinantes representan un grupo prometedor de agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades cutáneas, varios problemas acompañan su uso en el contexto. Los métodos tradicionales emplean el uso de la purificación de proteínas recombinantes que se extraen de sistemas bacterianos, se purifican, concentran e incorporan en un sistema de suministro. La purificación de proteínas recombinantes es a menudo un método muy costoso para obtener proteínas. Asimismo, una serie de cuestiones acompañan esto, incluyendo la degradación proteolítica, suministro ineficaz y la necesidad de repetir la aplicación en el tiempo para lograr el efecto terapéutico.

Nuestro método, por el contrario, aborda estos problemas al permitir que las bacterias colonicen la piel y secreten continuamente polipéptidos terapéuticos beneficiosos para la piel. Este enfoque reduce la necesidad de múltiples aplicaciones tópicas mediante la creación de un sistema de suministro sostenible para proteínas terapéuticas.

La mayoría de los microorganismos utilizados hasta ahora para la producción de proteínas recombinantes no pueden administrarse de manera segura a seres humanos y a animales, al no ser componentes habituales de la flora fisiológica o estar desprovistos de cualquier riesgo patógeno. Esto es particularmente cierto para *Escherichia coli*, que se considera patógena en muchos casos. Sin embargo, en el presente caso, los inventores describen métodos de producción de proteínas recombinantes usando microorganismos que pueden ser administrados de forma segura a seres humanos y a animales, particularmente *Staphylococcus epidermidis*.

Otras especies, ya utilizadas para la producción de proteínas recombinantes, también pueden utilizarse siempre que cumplan los requisitos de no patogenicidad y capacidad de colonización de mucosas humanas o animales. Por ejemplo, se ha utilizado ampliamente *Bacillus subtilis* como vector de clonación para producir un gran número de proteínas eucariotas en vista de sus reconocidas propiedades ventajosas (Simonen y Palva 1993). La presente invención permite por lo tanto, seleccionar y adaptar adecuadamente el microorganismo, el polipéptido que se va a expresar y los vectores de expresión, utilizados previamente para la producción en laboratorio o entorno industrial, para tratar enfermedades cutáneas específicas (véase la Figura 1). La presente invención se refiere, por lo tanto, al uso terapéutico de dichos microorganismos modificados por ingeniería y composiciones que los contienen, satisfaciendo así una necesidad sentida desde hace mucho tiempo en el área de suministro terapéutico de fármacos para tratar afecciones cutáneas en seres humanos.

La dermatitis atópica (DA), que también se conoce como eccema, es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que generalmente involucra un defecto en el estrato córneo de la piel, que es la capa protectora que comprende la parte más externa de la piel. Este defecto es causado por una confluencia de factores genéticos, factores ambientales e inmunológicos y se asocia con un crecimiento excesivo de *Staphylococcus aureus*. La base genética de la DA parece implicar un defecto en el gen de la *filagrina* (FLG), visto en aproximadamente el 50 % de los pacientes con DA (McAleer 2013). La prevalencia de la dermatitis atópica está aumentando y afecta al 0,1-1 % de la población mundial, con tasas más altas en los países desarrollados. La DA es más común en niños, afectando hasta al 20 % de los niños (McAleer 2013). De estos niños, el 25 % nunca se recupera y continúa sufriendo dermatitis atópica hasta la edad adulta. En muchos casos, la DA puede conducir a afecciones alérgicas más graves, incluyendo asma, a través de un proceso conocido como la "marcha atópica".

La patogénesis de la DA no se comprende por completo, pero los defectos en la expresión de filagrina se atribuyen a la mayoría de los casos de dermatitis atópica y la patogénesis se relaciona con una respuesta inmunitaria. Se ha demostrado que la DA puede ser causada por una combinación de sequedad cutánea, piel que es propensa a picar más que las infecciones promedio en personas causadas por bacterias, virus, hongos, etc., y factores emocionales y ambientales. La filagrina está codificada por el gen *FLG* en el complejo de diferenciación epidérmica 1q21. La filagrina es una proteína producida por la diferenciación de queratinocitos y funciona para agregar filamentos de queratina en un citoesqueleto que, en combinación con otros componentes, comprende la envoltura celular cornificada (Brown & McLean 2012). Las mutaciones de pérdida de función de la filagrina (R501X y 2282del4) causan ictiosis vulgar, el trastorno hereditario más común de la queratinización. Las mismas mutaciones también están asociadas con otras afecciones cutáneas y alérgicas, incluida la DA, dermatitis de contacto irritante, asma y alergia alimentaria. Varios estudios han demostrado que el aumento de la filagrina en la piel ayuda a mitigar el fenotipo de DA (por ejemplo, Stout *et al.* 2014, Otsuka *et al.* 2014).

Actualmente, las principales terapias para la DA incluyen corticosteroides tópicos y antibióticos, ambos tienen una eficacia limitada en los casos más graves de DA. Los principales inconvenientes de los antibióticos incluyen problemas de resistencia a los antibióticos y desregulación de la ecología del microbioma. El microbioma es el conjunto de microorganismos presentes en un ambiente particular. El microbioma mencionado en el presente documento, es la totalidad de los microorganismos presentes en el órgano humano más grande, la piel. Los corticosteroides tópicos alivian los síntomas de los pacientes con DA leve, pero no abordan las necesidades de las personas con enfermedades crónicas o graves. Si bien se están desarrollando algunas terapias dirigidas para el tratamiento de la DA, el panorama competitivo en este mercado se caracteriza por una necesidad mayoritariamente insatisfecha de una terapia dirigida eficaz para la DA. Una terapia biológica, dupilumab, es un anticuerpo monoclonal anti-receptor IL4/13 que se encuentra en ensayo clínico de Fase II para AD, que está siendo desarrollado por Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi. Este fármaco ha demostrado una eficacia prometedora y se espera que llegue a los mercados en los próximos cinco años. Se están desarrollando otras terapias biológicas similares para la inmunomodulación de la DA. Sin embargo, se espera

que estos medicamentos cuesten decenas de miles de dólares para los consumidores debido a los altos costes de producción e investigación y desarrollo, y es posible que las compañías de seguros no cubran necesariamente estos costes. Si bien estos fármacos atenúan la respuesta inmunitaria, no tienen efectos directos sobre el restablecimiento de la barrera cutánea y la normalización de la ecología microbiana para prevenir infecciones por *S. aureus*. Por tanto, se requieren nuevas composiciones y métodos para el tratamiento eficaz y la prevención de afecciones anormales cutáneas tales como AD, mientras que se minimizan los efectos secundarios no deseados.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa un diagrama de flujo de la presente invención, que demuestra la creación de una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce un polipéptido recombinante para el tratamiento terapéutico o la prevención de una afección anormal cutánea.

La Figura 2 representa un diseño de vector del plásmido y el vector lanzadera pBT-2. El vector pBT-2 es un ejemplo de vectores lanzadera alternativos que se pueden usar para la clonación en *E. coli* y expresión en *Staphylococcus*.

La Figura 3 representa un diseño de vector de una versión modificada del vector lanzadera pBT-2 que incluye el inserto del gen FLG (filagrina), descrito en la Figura 4. Esta construcción es un ejemplo de construcciones alternativas para la expresión de filagrina en *S. epidermidis* y se ha descrito previamente como pAZT-01.

La Figura 4 es un mapa detallado del inserto del gen FLG que se clonó en el plásmido pBT-2, mostrado anteriormente en la Figura 2, y se puede clonar en varios vectores para la expresión en *Staphylococcus*. Este inserto incluye represor de xilosa (*xyIR*), operador de xilosa (*xyIO*), gen de la xilosa isomerasa (*xyIA*) incluyendo el elemento sensible al catabolito (CRE) que actúa en cis, la señal de exportación Sec (vía de secreción), gen que codifica la filagrina (*FLG*), y el péptido de penetración celular.

La Figura 5 representa un diseño vectorial del plásmido pJB38 (Cheung, AL., *et al.* (2004)). Los sitios de restricción están integrados en el sitio de clonación múltiple (MCS) del vector. Insertado en el MCS del vector hay un vector de expresión de filagrina con un promotor inducible por xilosa, sitio de unión al ribosoma, señal de exportación (por ejemplo, señal de exportación SecA), repeticiones parciales de FLG (filagrina) que flanquean el monómero de filagrina y una señal de penetración celular. El inserto de pAZT-01 se construyó y clonó en pJB38 por Bio Basic, Inc, (Markham, ON, Canadá).

La Figura 6 representa la transformación de ATCC12228 de *S. epidermidis* con pCM11 que contiene una plataforma de expresión de GFP (proteína fluorescente verde) verificada por microscopía de fluorescencia. El plásmido pCM11 (que contiene una plataforma de expresión de GFP) se utilizó para transformar células DH5α de *E. coli* utilizando un método de choque térmico. A continuación, se usó el plásmido pCM11 aislado de DH5α de *E. coli* para la transformación de DC10B de *E. coli* mediante electroporación. A continuación, se aisló el plásmido pCM11 de DC10B de *E. coli* y se usó para transformar *S. epidermidis* mediante electroporación. Como control, la Figura 6A demuestra la fluorescencia inherente de *S. epidermidis*, lo que confirma que la cepa tiene una fluorescencia inherente mínima o nula por sí misma antes de la transformación con un plásmido que expresa GFP. En la figura 6B, *S. epidermidis* se transforma con pCM11 que contiene el inserto de GFP, que a su vez se expresa, como lo demuestra la fluorescencia. Estas imágenes confirman la transformación de *S. epidermidis* y la expresión de pCM11 dentro de esa cepa, como lo indica la fluorescencia GFP.

La Figura 7 representa ATCC12228 de *S. epidermidis* transformado con pCM11 que contiene el inserto de GFP (proteína fluorescente verde), que a su vez se aplicó sobre la piel dorsal de los ratones durante tres días. A continuación, se tomaron secciones de la piel post mortem para microscopía óptica (Figura 7A y 7B). Las secciones que se muestran en este caso se tiñeron con tinción de verde malaquita y se visualizaron a 200x (Figura 7A) y una mayor expansión (Figura 7B). Esta figura demuestra la colonización de *S. epidermidis* en la piel del ratón después de tres días. (*Staph epi* se refiere a *Staphylococcus epidermidis*).

La Figura 8 representa ATCC 12228 de *S. epidermidis* transformado con pCM11 que contiene el inserto de GFP (proteína fluorescente verde), que a su vez se aplicó sobre la piel dorsal de los ratones durante tres días. A continuación, se tomaron secciones de la piel post mortem para microscopía óptica (Figuras 8A y 8B). La Figura 8A muestra la fluorescencia de GFP que indica no solo que *S. epidermidis* coloniza la piel después de tres días, sino también que esa expresión de GFP se mantiene en ese momento. La Figura 8A muestra la fluorescencia de GFP, mientras que la Figura 8B muestra una sección de piel teñida con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) y un anticuerpo monoclonal anti-GFP. La Figura 8C demuestra una sección de la piel visualizada mediante microscopía de dos fotones, demostrando el alcance de colonización de *S. epidermidis* y expresión de GFP, como lo indica la fluorescencia.

Sumario

La invención se refiere a las realizaciones como se definen en las reivindicaciones. Otras realizaciones descritas son ilustrativas.

En particular, la invención se refiere a una composición de cultivo celular o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del eccema en un ser humano que lo necesite, en donde dicha composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde dicha cepa bacteriana modificada por ingeniería produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante que comprende (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina, (b) una señal de secreción, y (c) un péptido de penetración celular, en donde la composición farmacéutica comprende (I) dicha composición de cultivo celular y (II) un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, microorganismos modificados por ingeniería que expresan polipéptidos terapéuticos recombinantes farmacológicamente activos no vacunogénicos (es decir, proteínas, péptidos o aminoácidos) para tratar afecciones cutáneas. Dichos polipéptidos no vacunogénicos, a diferencia de los empleados en las vacunas, son aquellos que generalmente no provocan una respuesta inmunitaria y sin embargo son terapéuticamente eficaces.

La presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición de cultivo celular que comprende una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante para el tratamiento terapéutico o la prevención de la afección anormal cutánea.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicha composición comprende una cepa bacteriana que contiene ADN diana humano recombinado con ADN bacteriano para producir una cepa bacteriana modificada por ingeniería.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la composición comprende una cepa modificada por ingeniería de *Staphylococcus epidermidis*.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la composición de cultivo celular es una composición de cultivo de células vivas.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicha afección cutánea es eccema.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicho eccema es un eccema leve.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicho eccema es un eccema moderado.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicho eccema es un eccema grave.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde dicha afección cutánea es eccema de manos.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición de cultivo celular que comprende una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante que comprende (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina, (b) una señal de secreción, y (c) un péptido de penetración celular para el tratamiento terapéutico o la prevención de la afección anormal cutánea.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la composición de cultivo celular comprende *Staphylococcus epidermidis*.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la composición de cultivo celular es una composición de cultivo vivo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de filagrina comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16 o SEQ ID NO 17, y combinaciones de las mismas.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina comprende SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 75 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 80 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 85 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 90 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 95 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 75 % de homología, o un 80 % de homología, o un 85 % de homología, o un 90 % de homología, o un 95 % de homología con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16 o SEQ ID NO 17.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método en donde la afección cutánea es el eccema.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, que comprende (a) una composición de cultivo celular que comprende una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante para el tratamiento terapéutico o la prevención de afecciones anormales cutáneas y (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde dicha composición comprende una cepa bacteriana que contiene ADN diana humano recombinado con ADN bacteriano.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde dicha composición comprende una cepa modificada por ingeniería de *Staphylococcus epidermidis*.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde dicha composición comprende una composición de cultivo de células vivas.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde dicha composición comprende del 0 % de agua a no más de aproximadamente el 90 % de agua.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un portador farmacéuticamente aceptable que se selecciona de una solución acuosa, una emulsión, una crema, una loción, un gel o una pomada.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, que comprende (I) una composición de cultivo celular que comprende una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante que comprende (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina, (b) una señal de secreción, y (c) un péptido de penetración celular y (II) un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento terapéutico o la prevención de la afección anormal cutánea.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la composición de cultivo celular comprende una cepa bacteriana que contiene ADN diana humano recombinado con ADN bacteriano.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la composición de cultivo celular comprende *Staphylococcus epidermidis*.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la composición de cultivo celular es una composición de cultivo de células vivas.

5 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16 o SEQ ID NO 17, y combinaciones de las mismas.

10 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina comprende SEQ ID NO: 1.

15 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 75 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 80 % de homología con SEQ ID NO 1.

20 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 85 % de homología con SEQ ID NO 1.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 90 % de homología con SEQ ID NO 1.

25 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 95 % de homología con SEQ ID NO 1.

30 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 75 % de homología, o un 80 % de homología, o un 85 % de homología, o un 90 % de homología, o un 95 % de homología con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16 o SEQ ID NO 17.

35 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde la composición comprende del 0 % de agua a no más de aproximadamente el 90 % de agua.

40 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica en donde el portador farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa, una emulsión, una crema, una loción, un gel o una pomada.

45 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de una composición de cultivo celular para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, comprendiendo dicha composición de cultivo celular una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante para tratar o prevenir la afección anormal cutánea.

50 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de una composición de cultivo celular para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un paciente (sujeto humano o animal) que lo necesite, comprendiendo dicha composición de cultivo celular una cepa bacteriana seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde la composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produce una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido recombinante que comprende (a) una secuencia de aminoácidos de la filagrina, (b) una señal de secreción, y (c) un péptido de penetración celular para el tratamiento terapéutico o la prevención de la afección anormal cutánea.

60 Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique expresamente lo contrario:

65 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "afección anormal cutánea" se refiere a un estado o afección de la piel que generalmente es indeseable o perjudicial en comparación con el estado normal o básico de la piel

humana. Ejemplos de afecciones anormales cutáneas incluyen: psoriasis, acné, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, hiperqueratosis epidérmica, dermatitis seborreica, eccema, sequedad cutánea, alergia, erupciones, piel irritada por los rayos UV, piel irritada por detergentes (incluida la irritación causada por enzimas y moléculas utilizadas en detergentes y laurilsulfato de sodio), adelgazamiento de la piel (por ejemplo, piel de ancianos y niños),
 5 penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, impétigo, vitíligo, calvicie e hirsutismo.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" o "sujeto", se refieren a un ser humano o animal (en el caso de un animal, más normalmente un mamífero, como los mamíferos domesticados, o animales como las aves de corral y los peces y otros mariscos o criaturas alimenticias de agua dulce), que se sometería a los tratamientos
 10 y composiciones de la presente invención. Se consideraría que tal paciente o sujeto necesita las composiciones farmacéuticas de la presente invención o los métodos de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una afección anormal cutánea.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto farmacéutico activo, o una combinación de compuestos, o una cantidad de compuesto farmacéutico activo suministrado por una cepa o cepas bacterianas modificadas por ingeniería, por ejemplo, un agente o agentes para el tratamiento cutáneo, cuando se administra(n) en solitario o en combinación, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de un estado de enfermedad o afección, por ejemplo, una afección anormal cutánea. El término también se refiere a una cantidad de una composición farmacéutica que contiene un compuesto activo o una combinación de
 20 compuestos o una cepa o cepas bacterianas modificadas por ingeniería que suministra un compuesto farmacéutico activo. Por ejemplo, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del compuesto o una cantidad del compuesto suministrado por una cepa o cepas bacterianas modificadas por ingeniería presentes en una formulación administrada a un paciente receptor o sujeto suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad para tratar o prevenir una afección anormal cutánea.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos activos, materiales, cepa o cepas bacterianas modificadas por ingeniería, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros
 30 problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se refiere a proporcionar una intervención terapéutica para curar o mejorar una afección anormal cutánea.

Como se utiliza en el presente documento, el término "que previene", se refiere a detener por completo o casi por completo la ocurrencia de una afección anormal cutánea, por ejemplo, cuando el paciente o sujeto está predispuesto a una afección anormal cutánea o corre el riesgo de contraer una afección anormal cutánea. La prevención también puede incluir la inhibición, es decir, la detención del desarrollo, de una afección anormal cutánea.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "reducir el riesgo de", se refiere a reducir la posibilidad o probabilidad de que ocurra una afección anormal cutánea, por ejemplo, cuando el paciente o sujeto está predispuesto a una afección anormal cutánea o corre el riesgo de contraer una afección anormal cutánea.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cepa bacteriana modificada por ingeniería", se refiere a una cepa de bacterias que ha sido "modificada genéticamente" o "modificada por ingeniería" mediante la introducción de ADN preparado fuera del organismo en la cepa bacteriana. Por ejemplo, la introducción de ADN plasmídico que contiene nuevos genes en bacterias permitirá que las bacterias expresen esos genes. Como alternativa, el ADN que contiene nuevos genes puede introducirse en la bacteria y a continuación integrarse en el genoma de la bacteria, donde la bacteria expresará esos genes.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "portadores", "sistema portador" o "vehículos" se refieren a sustancias compatibles que son adecuadas para suministrar, contener o "llevar" un principio activo farmacéutico u otros materiales para la administración en una composición aplicada tópicamente a un paciente o sujeto. Los portadores útiles en el presente documento deben ser farmacéuticamente aceptables. Los portadores y vehículos
 55 útiles en el presente documento incluyen cualquiera de los materiales conocidos en la técnica, que no son tóxicos y no interactúan con otros componentes de la formulación en la que están contenidos de manera nociva. El término "acuoso" se refiere a una formulación que contiene agua o que se convierte en agua después de la aplicación a la piel o tejido mucoso. Otros ejemplos de "portadores" incluyen agua, alcoholes inferiores, alcoholes superiores, alcoholes polihídricos, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, aceites de hidrocarburos, grasas y aceites, ceras, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos de silicona y mezclas a base de agua y mezclas a base de emulsión de tales portadores.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "polipéptido" o "proteína" se refieren a moléculas biológicas o macromoléculas compuestas de restos de aminoácidos que se unen en una cadena. La definición de polipéptidos utilizada en el presente documento pretende abarcar proteínas (generalmente de mayor peso molecular) compuestas por una o más cadenas largas de restos de aminoácidos y péptidos pequeños (generalmente de menor peso
 65

molecular) de unos pocos aminoácidos. En otras realizaciones, un solo aminoácido, aunque técnicamente no es un polipéptido, también se considera dentro del alcance de la invención.

Descripción detallada

La presente invención proporciona bacterias colonizadoras de la piel que se alteran genéticamente para expresar polipéptidos terapéuticos recombinantes para el tratamiento o prevención de enfermedades cutáneas (Figura 1). El uso de bacterias productoras de proteínas modificadas genéticamente por ingeniería tiene varias ventajas sobre el método de la técnica anterior para tratar enfermedades cutáneas. Las proteínas terapéuticas pueden tratar la causa subyacente de los defectos que conducen a la afección cutánea. Además, las bacterias pueden autorreplicarse mientras retienen el gen insertado para producir continuamente la proteína terapéutica.

La presente invención proporciona bacterias colonizadoras de la piel, tal como, por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis*, que se alteran genéticamente para expresar filagrina humana. El uso de bacterias productoras de filagrina modificadas genéticamente por ingeniería tiene varias ventajas sobre el uso de suplementación de filagrina. En primer lugar, las bacterias pueden autorreplicarse conservando el gen de la filagrina insertado. En segundo lugar, *S. epidermidis* normalmente está presente en la piel y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, una especie bacteriana del mismo género que domina la flora cutánea en los brotes de DA.

1. Cepas bacterianas

Composiciones de cultivo celular

Una amplia gama de bacterias es adecuada para su uso en la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bacterias no patógenas y comensales. Las bacterias adecuadas para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. epidermidis*), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. acidophilus*), *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*.

Ciertas realizaciones implican el uso de bacterias *Staphylococcus epidermidis*. La cepa de *S. epidermidis* que se va a utilizar es incapaz de producir biopelículas. Un ejemplo de esto es la cepa ATCC12228 de *S. epidermidis*.

Sin embargo, también se pueden usar otras especies relacionadas o similares que se encuentran en la piel.

2. Filagrina y gen de filagrina

Un gen útil seleccionado en una realización para esta invención es un gen de mamífero que codifica la filagrina (*FLG*). La filagrina es una proteína producida por la diferenciación de queratinocitos y funciona para agregar filamentos de queratina en un citoesqueleto que, en combinación con otros componentes, comprende la envoltura celular cornificada. *FLG* es un gen grande ubicado en el cromosoma 1q21 y produce profilagrina, una poliproteína insoluble que se proteoliza para liberar monómeros de filagrina funcionales (Armengot-Carbo *et al.* 2014). El gen de esta invención puede ser de cualquier mamífero. Ejemplos no limitantes incluyen ratón, rata, conejo, cabra, oveja, caballo, vaca, perro, primate, o secuencia génica humana. En realizaciones preferidas, la secuencia génica es una secuencia génica humana. Los ejemplos no limitantes de proteínas de filagrina se exponen en la Tabla 1 y las secuencias se describen adicionalmente en las SEQ ID correspondientes.

Tabla 1.

Ejemplos de secuencias de proteínas de filagrina		
Secuencia	N.º de registro de GenBank	SEQ ID NO.
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	NM_002016	1
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	NP_002007	2
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	AAA52454	3
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	CAI19595	4
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	P20930	5
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAM23016	6
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA75559	7
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA37626	8
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA37625	9
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	XP_485270	10
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	P11088	11
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	EDL00668.1	12
Filagrina, <i>Rattus norvegicus</i>	EDL87862	13
Filagrina, <i>Pan troglodytes</i>	XP_001134714	14
Filagrina, <i>Pan troglodytes</i>	XP_513808	15
Filagrina, <i>Macaca mulatta</i>	XP_001101725.1	16

(continuación)

Ejemplos de secuencias de proteínas de filagrina		
Secuencia	N.º de registro de GenBank	SEQ ID NO.
Filagrina, <i>Macaca mulatta</i>	XP_001109011.1	17

3. Señales de secreción

- 5 Las señales de secreción o señales de exportación son péptidos en una proteína que indican que la proteína está destinada a la vía secretora y, por lo tanto, es secretada por la célula. Cualquier señal de secreción que facilite la salida de una proteína tal como una molécula de filagrina fuera de la célula bacteriana se contempla como una señal de secreción. En la Tabla 2 se exponen ejemplos no limitantes de señales de secreción.

10

Tabla 2.		
Ejemplos de señales de secreción		
Secuencia		SEQ ID NO.
MKKLAFAITAASGAAA VLSHHDAEA		18
WLDNRAFSKKFVPVVMATSVALLFLNLFA		19
MAKKFNYKLPSMV ALTLFGTAFTATHAQANA		20
MKKRFLSICTMTIAALAATTTMVNTSYA		21
NLKKQSKLILIFICITFFIMIIQSQFLMG		22
MKIFKLTSLTLAALTAFPFSSHVAQA		23
MKTVIASLA VSLGIAGYGLSGHEAHA		24
MKKNKFL VYLLST ALITPTF A TQT AFA		25
MKTRQNKYSIRKFSVGASSILIAALLFMGGGSAQA		26
MKNNNETRRFSIRKYTVGVVSIITGITIFVSGQHAQA		27
MKKKLSYMITIMLAFTLSLALGLFFNSAHA		28

4. Péptidos de penetración celular

- 15 Se puede usar un péptido de penetración celular para mediar en el suministro de la carga *in vivo* sin usar ningún receptor y sin causar ningún daño significativo a la membrana. Los péptidos de penetración celular que facilitan la entrada en los queratinocitos cutáneos se contemplan como péptidos de penetración celular de la presente invención. Los ejemplos no limitantes se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3.		
Ejemplos de péptidos de penetración celular		
Secuencia		SEQ ID NO.
GRKKRRQRRRPPQ		29
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL		30
KLALKLALKALKAALKLA		31
WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA		32
KETWWETWWTEWSQPKKKRKV		33
RRRRRRRRR		34
LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP		35

20

Referencias para SEQ. ID 29-35 de la Tabla 3: SEQ ID NO: 29. Jeong JG *et al.* (2011). SEQ ID NO: 30. Ostenson CG *et al.* (1997). SEQ ID NO: 31. Oehike J *et al.* (1998). SEQ ID NO: 32. Wyman TB, *et al.* (1997). SEQ ID NO: 33-35. J. Ma *et al.* (2014).

25 5. Construcción genética

- La invención utiliza técnicas estándar de biología molecular, por ejemplo, las descritas en (Sambrook *et al.* 2001). Un ejemplo de la construcción genética utilizada para esta invención se basa en un vector plasmídico pBT-2 (Figura 2), un vector lanzadera de intercambio alélico entre especies de *E. coli* y *Staphylococcal* (Nakanishi, Oshida *et al.* 1986). El plásmido de la Figura 3 se construye insertando ADNc de un gen que codifica una proteína terapéutica en un sitio de restricción del MCS de pBT-2. El inserto contiene una secuencia de codificación dirigida por un promotor. Dicho promotor puede ser constitutivo o inducible. Ejemplos de promotores inducibles incluyen aquellos que son activados por compuestos químicos tales como alcoholes, azúcares, metales, o tetraciclina, o por factores físicos como la luz o las altas temperaturas.

35

La construcción genética puede basarse en un vector plasmídico pJB38, un vector lanzadera de intercambio alélico entre especies de *E. coli* y *Staphylococcal*. Véase (Cheung AL, *et al.* 2004). La secuencia de ARNm de FLG humana tiene un número de registro de Genbank NM_002016, y se reproduce anteriormente como SEQ. ID NO. 1. El plásmido pAZT-01 (Figura 5) se puede construir insertando parte del ADNc de FLG en un sitio de restricción de pJB38. El inserto

contiene una secuencia de codificación dirigida por un promotor de xilosa constitutivo. La construcción también codifica una señal de secreción y un péptido de penetración celular, dando así como resultado una proteína de fusión de filagrina.

5 6. Usos de la cepa bacteriana recombinante

Se entenderá que el trastorno que se va a tratar puede ser cualquier trastorno asociado con la piel. En realizaciones preferidas, el trastorno se selecciona del grupo que comprende psoriasis, acné, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, hiperqueratosis epidérmica, dermatitis seborreica, eccema, sequedad cutánea, alergia, erupciones, piel irritada por los rayos UV, piel irritada por detergentes (incluida la irritación causada por enzimas y compuestos utilizados en detergentes y laurilsulfato de sodio), adelgazamiento de la piel (por ejemplo, piel de ancianos y niños), penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, impétigo, vitíligo, calvicie e hirsutismo.

Los ejemplos de proteínas que se pueden administrar según la invención son principalmente proteínas eucariotas. Estos pueden incluir, entre otros, aminoácidos individuales, péptidos pequeños y proteínas grandes. Más particularmente, genes que codifican proteínas que son útiles en la invención como proteínas terapéuticas recombinantes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes genes. Miembros de la familia de genes de las interleucinas, que incluyen, pero sin limitación, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14 e IL-15 y genes que codifican antagonistas de receptores de las mismas. Genes que codifican factores de crecimiento hematopoyético, que incluyen, pero sin limitación, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor de células madre, factor inhibidor de la leucemia y la trombopoyetina también se contemplan en la invención. También se contemplan genes que codifican factores neurotróficos, que incluyen, pero sin limitación, factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro y factor neurotrófico ciliar. Además, genes que codifican interferones, que incluyen, pero sin limitación IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma están incluidos. Además, en la invención se contemplan genes que codifican quimiocinas tales como la familia C-C y la familia C-X-C de citocinas, genes que codifican hormonas, como la proinsulina y la hormona del crecimiento, y genes que codifican enzimas trombolíticas, incluyendo activador tisular del plasminógeno, estreptocinasa, uroquinasa u otras enzimas como el inhibidor de tripsina. La invención incluye además genes que codifican factores de reparación de tejidos, factores reguladores y de crecimiento tales como, pero sin limitación, oncostatina M, factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de hepatocitos, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento de tipo insulina, calcitonina y factor de crecimiento transformante alfa y beta. Otros genes contemplados incluyen genes que codifican proteínas estructurales como la filagrina, actina, colágeno, fibrilina, elastina o escleroproteína.

35 Formulaciones

Será además evidente que la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender cualquier cantidad farmacéuticamente eficaz de bacterias recombinantes para producir una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido deseado, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,01 %, aproximadamente el 0,05 %, aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 1,0 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 10,0 %, aproximadamente el 11,0 %, aproximadamente el 12,0 %, aproximadamente el 13,0 %, aproximadamente el 14,0 %, aproximadamente el 15,0 %, aproximadamente el 16,0 %, aproximadamente el 17,0 %, aproximadamente el 18,0 %, aproximadamente el 19,0 %, aproximadamente el 20,0 %, aproximadamente el 25,0 %, aproximadamente el 30,0 %, aproximadamente el 35,0 %, aproximadamente el 40,0 %, aproximadamente el 45,0 %, aproximadamente el 50,0 % o más en peso de bacterias recombinantes, cuyo límite superior es aproximadamente el 90,0 % en peso de bacterias recombinantes.

En una realización alternativa, la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender, por ejemplo, al menos de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % o más en peso de bacterias recombinantes.

La formulación tópica para su uso en la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para aplicación a la superficie del cuerpo, tal como una crema, loción, pulverizaciones, solución, gel, pomada, pasta, apósito, pintura, bioadhesivo, suspensiones, emulsiones o similar, y/o se pueden preparar para contener liposomas, micelas y/o microesferas. Tal formulación se puede usar en combinación con una capa superior oclusiva para que la humedad

que se evapora de la superficie del cuerpo se mantenga dentro de la formulación tras la aplicación a la superficie del cuerpo y posteriormente. La formulación puede incluir una composición de cultivo de células vivas y puede comprender al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería que produzca un polipéptido recombinante. Esta composición de cultivo de células vivas modificadas por ingeniería puede suministrar el polipéptido directamente a la piel para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas.

Las formulaciones tópicas incluyen aquellas en las cuales cualquier otro principio activo o principios activos se disuelve(n) o dispersa(n) en un vehículo dermatológico conocido en la técnica (por ejemplo, geles acuosos o no acuosos, pomadas, emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua). Los constituyentes de tales vehículos pueden comprender agua, soluciones tampón acuosas, disolventes no acuosos (tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, 2-(2-etoxietoxi)etanol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicofurol o glicerol), aceites (por ejemplo, un aceite mineral, tal como una parafina líquida, triglicéridos naturales o sintéticos, tales como Miglyol™, o aceites de silicona, tales como dimeticona). Dependiendo, entre otros, de la naturaleza de la formulación, así como de su uso previsto y el sitio de aplicación, el vehículo dermatológico empleado puede contener uno o más componentes (por ejemplo, cuando la formulación es un gel acuoso, componentes además del agua) seleccionados de la siguiente lista: un agente solubilizante o disolvente (por ejemplo, una β -ciclodextrina, tal como hidroxipropil β -ciclodextrina, o un alcohol o poliol, tal como etanol, propilenglicol o glicerol); un agente espesante (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o carbómero); un agente gelificante (por ejemplo, un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno); un conservante (por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorbutol, un benzoato, sorbato de potasio o EDTA o una sal del mismo); y un agente (o agentes) tamponantes de pH (tal como una mezcla de sales de dihidrógeno fosfato e hidrógeno fosfato, o una mezcla de ácido cítrico y una sal de hidrógeno fosfato).

También se puede incorporar un portador farmacéuticamente aceptable en la formulación de la presente invención y puede ser cualquier portador utilizado convencionalmente en la técnica. Los ejemplos del mismo incluyen agua, alcoholes inferiores, alcoholes superiores, alcoholes polihídricos, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, aceites de hidrocarburos, grasas y aceites, ceras, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos de silicona y mezclas a base de agua y mezclas a base de emulsión de tales portadores. La expresión "farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a un compuesto o composición que se puede incorporar a una formulación farmacéutica sin causar efectos biológicos indeseables o interacciones no deseadas con otros componentes de la formulación, "Portadores" o "vehículos", tal como se usan en el presente documento, se refieren a materiales portadores adecuados para incorporar en una composición de aplicación tópica. Los portadores y vehículos útiles en el presente documento incluyen cualquiera de los materiales conocidos en la técnica, que no son tóxicos y no interactúan con otros componentes de la formulación en la que están contenidos de manera nociva. El término "acuoso" se refiere a una formulación que contiene agua o que se convierte en agua después de la aplicación a la piel o tejido mucoso.

Un formador de película, cuando se seca, forma una película protectora sobre el sitio de aplicación. La película inhibe la eliminación del principio activo y lo mantiene en contacto con el sitio que se está tratando. Un ejemplo de un formador de película que es adecuado para su uso en esta invención es el colodión flexible, USP. Tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995), en la página 1530, los colodiones son soluciones de éter etílico/etanol que contienen piroxilina (una nitrocelulosa) que se evaporan para dejar una película de piroxilina. Un formador de película puede actuar adicionalmente como portador. Las soluciones que se secan para formar una película a veces se denominan pinturas. Se pueden emplear cremas, como es bien conocido en las técnicas de la formulación farmacéutica, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite.

Las bases de crema son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada fase "interna", generalmente comprende vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa, por lo general, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen y, generalmente, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensoactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Las lociones son preparaciones que se aplican a la superficie cutánea sin fricción y son preparaciones líquidas o semilíquidas en las que partículas, incluyendo el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones son normalmente suspensiones de sólidos y, preferentemente, comprenden una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua. Las lociones son formulaciones preferidas en el presente documento para el tratamiento de grandes áreas del cuerpo, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. En general, es necesario que la materia insoluble de una loción esté finamente dividida.

Las lociones normalmente contendrán agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o similares.

Las soluciones son mezclas homogéneas que se preparan disolviendo una o más sustancias químicas (solutos) en un líquido de manera que las moléculas de la sustancia disuelta se dispersan entre las del disolvente. La solución

puede contener otros productos químicos farmacéutica o cosméticamente aceptables para tamponar, estabilizar o conservar el soluto. Ejemplos comunes de disolventes usados en la preparación de soluciones son etanol, agua, propilenglicol o cualquier otro vehículo aceptable. Como es bien sabido, por supuesto, los geles son sistemas semisólidos, de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el portador líquido, que es normalmente acuoso, pero también, preferentemente, contienen un alcohol y opcionalmente, un aceite. Las "macromoléculas orgánicas" preferidas, es decir, agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico reticulados como la familia de "carbómeros" de polímeros, por ejemplo, carboxipolialquilenos que se pueden obtener comercialmente bajo la marca registrada Carbopol. También se prefieren polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma de tragacanto y de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, pueden añadirse agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de las mismas. Las pomadas, como también se conoce bien en la técnica, son preparaciones semisólidas que se basan normalmente en vaselina u otros derivados del petróleo. La base de pomada específica que se debe utilizar, como apreciarán los expertos en la materia, es una que proporcionará una serie de características deseables, por ejemplo, emolencia o similar. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debería ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomada se pueden agrupar en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de pomadas oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, también conocidas como bases de pomadas absorbentes, contienen poco o nada de agua, e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila.

Las bases de pomadas de emulsión son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol acetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy for further information.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el principio activo está suspendido en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o aquellas preparadas a partir de geles acuosos monofásicos. La base de una pasta grasa es generalmente vaselina o vaselina hidrófila o similar. Las pastas hechas de geles acuosos monofásicos generalmente llevan incorporada carboximetilcelulosa o similares como base.

Los potenciadores son aquellos copotenciadores lipófilos normalmente denominados potenciadores "plastificantes", es decir, potenciadores que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 150 a 1000, una solubilidad acuosa de menos de aproximadamente el 1 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 0,5 % en peso y lo más preferentemente menos de aproximadamente el 0,2 % en peso. El parámetro de solubilidad de Hildebrand δ de los potenciadores plastificantes está en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10. Los potenciadores lipófilos preferidos son los ésteres grasos, alcoholes grasos y éteres grasos. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos específicos y los más preferidos incluyen laurato de metilo, oleato de etilo, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, n-decanoato de isopropilo y miristato de octildodecilo. Los alcoholes grasos incluyen, por ejemplo, alcohol estearílico y alcohol oleílico, mientras que los éteres grasos incluyen compuestos en donde un diol o triol, preferentemente un diol o triol de alcano C₂-C₄, están sustituidos con uno o dos sustituyentes de éter graso.

Los potenciadores de la permeación adicionales serán conocidos por los expertos en la técnica de suministro tópico de fármacos, y/o se describen en los textos y la bibliografía pertinentes. Véase, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith *et al.* (CRC Press, 1995).

Se pueden incluir varios otros aditivos en las composiciones de la presente invención además de los identificados anteriormente. Estos incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, astringentes, perfumes, conservantes, emolientes, pigmentos, colorantes, humectantes, propulsores y agentes de protección solar, así como otras clases de materiales cuya presencia puede ser deseable desde el punto de vista farmacéutico o de otro tipo. Los ejemplos típicos de aditivos opcionales para su inclusión en las formulaciones de la invención son los siguientes: conservantes tales como sorbato; disolventes tales como isopropanol y propilenglicol; astringentes tales como mentol y etanol; emolientes tales como polialquilen metil glucósidos; humectantes tales como glicerina; emulsionantes tales como estearato de glicerol, PEG-100 estearato, poligliceril-3 hidroxilauril éter y polisorbato 60; sorbitol y otros polihidroxialcoholes tales como polietilenglicol; agentes de filtro solar tales como cinamato de octil metoxilo (disponible comercialmente como Parsol MCX) y butil metoxi benzoilmetano (disponible bajo el nombre comercial Parsol 1789); antioxidantes tales como ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, ϵ -tocoferol, ζ -tocoferol, Z[^]-tocoferol, η -tocoferol y retinol (vitamina A); aceites esenciales, ceramidas, ácidos grasos esenciales, aceites minerales, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja, aceite de palma, fracción líquida de manteca de karité, aceite de

girasol), aceites animales (por ejemplo, perhidroescualeno), aceites sintéticos, aceites o ceras de silicona (por ejemplo, ciclometicona y dimeticona), aceites fluorados (generalmente perfluoropolíéters), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico) y ceras (por ejemplo, cera de abeja, cera de carnauba y cera de parafina); modificadores de la sensación en la piel; y espesantes y estructurantes tales como arcillas expansivas y carboxipolialquilenos reticulados que pueden obtenerse comercialmente bajo la marca registrada Carbopol. Otros aditivos incluyen agentes beneficiosos tales como aquellos materiales que acondicionan la piel (particularmente, las capas superiores de la piel en el estrato córneo) y la mantienen suave retardando la disminución de su contenido de agua y/o protegen la piel. Dichos acondicionadores y agentes humectantes incluyen, a modo de ejemplo, ácido carboxílico de pirrolidina y aminoácidos; agentes antimicrobianos orgánicos tales como 2,4,4'-tricloro-2-hidroxi difenil éter (triclosán) y ácido benzoico; agentes antiinflamatorios tales como ácido acetilsalicílico y ácido glicirretínico; agentes antiseborreicos tales como ácido retinoico; vasodilatadores tales como ácido nicotínico; inhibidores de la melanogénesis tales como ácido kójico; y sus mezclas. Otros agentes activos adicionales que incluyen, por ejemplo, alfa hidroxiácidos, alfa cetoácidos, hidroxiácidos poliméricos, hidratantes, colágeno, extracto marino, y antioxidantes como el ácido ascórbico (Vitamina C), a-tocoferol (vitamina E), β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, ε-tocoferol, ζ₁-tocoferol, ζ₂-tocoferol, η-tocoferol y retinol (vitamina A) y/o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas u otros derivados de los mismos. Un compuesto de tocoferol preferido es el a-tocoferol. Los agentes adicionales incluyen aquellos que son capaces de mejorar el suministro de oxígeno en el tejido cutáneo, tal como se describe, por ejemplo, en Gross, et al, documento WO 94/00098 y Urwin, et al., documento WO 94/00109, ambos cedidos a Lancaster Group AG.

También se pueden incluir protectores solares y compuestos absorbentes de rayos UV. Los ejemplos no limitantes de tales protectores solares y compuestos absorbentes de UV incluyen ácido aminobenzoico (PABA), avobenzona, cinoxato, dioxibenzona, homosalato, antranilato de mentilo, oxtocrileno, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, padimato O, ácido fenilbencimidazolsulfónico, sulisobenzona, dióxido de titanio, salicilato de trolamina, óxido de zinc, ensulizol, meradimato, octinoxato, octisalato y octocrileno. Véase Título 21. Capítulo 1. Subcapítulo D. Parte 352. "Sunscreen drug products for over-the-counter human use".

Otras realizaciones pueden incluir una variedad de materiales cicatrizantes no cancerígenos, no irritantes que facilitan el tratamiento con las formulaciones de la invención. Dichos materiales curativos pueden incluir nutrientes, minerales, vitaminas, electrolitos, enzimas, hierbas, extractos vegetales, extractos glandulares o animales, o agentes terapéuticos seguros que se pueden añadir a la formulación para facilitar la curación de trastornos dérmicos.

Las cantidades de estos distintos aditivos son las que se utilizan convencionalmente en el campo cosmético, y oscilan, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 20 % del peso total de la formulación tópica.

Las formulaciones de la invención también pueden incluir aditivos convencionales tales como opacificantes, fragancia, colorante, estabilizantes, tensioactivos y similares. En determinadas realizaciones, también pueden añadirse otros agentes, tales como agentes antimicrobianos, para evitar el deterioro durante el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios tales como levaduras y mohos. Los agentes antimicrobianos adecuados se seleccionan normalmente del grupo que consiste en los ésteres de metilo y propilo del ácido p-hidroxibenzoico (es decir, metil y propil parabeno), benzoato de sodio, ácido sórbico, imidurea y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, también pueden añadirse otros agentes, como represores e inductores, es decir, para inhibir (es decir, glucosa) o inducir (es decir, xilosa) la producción del polipéptido de interés. Dichos aditivos pueden emplearse siempre que sean compatibles y no interfieran con la función de las formulaciones.

Las formulaciones también pueden contener aditivos mitigadores de la irritación para minimizar o eliminar la posibilidad de irritación cutánea o daño en la piel resultante de la entidad química que se va a administrar, u otros componentes de la composición.

Los aditivos adecuados para mitigar la irritación incluyen, por ejemplo: a-tocoferol; inhibidores de monoamina oxidasa, particularmente alcoholes fenílicos tales como 2-fenil-1-etanol; glicerina; salicilatos; ascorbatos; ionóforos tales como monensina; aminas anfífilas; cloruro de amonio; N-acetilcisteína; capsaicina; y cloroquina. El aditivo mitigador de la irritación, si está presente, se puede incorporar a las composiciones en una concentración eficaz para mitigar la irritación o el daño de la piel, normalmente representando no más de aproximadamente el 20 % en peso, más normalmente no superior a aproximadamente el 5 % en peso, de la formulación.

Otros agentes farmacológicamente activos adecuados que pueden incorporarse en las presentes formulaciones en ciertas realizaciones y, por tanto, aplicarse tópicamente junto con el agente activo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes que mejoran o erradican las manchas por la edad pigmentadas o no pigmentadas, queratosis y arrugas; agentes antimicrobianos; agentes antibacterianos; agentes antipruriginosos y antixeróticos; agentes antiinflamatorios; anestésicos locales y analgésicos; corticoesteroides; retinoides; vitaminas; hormonas; y antimetabolitos.

Algunos ejemplos de agentes tópicos farmacológicamente activos incluyen aciclovir, anfotericinas, clorhexidina, clotrimazol, ketoconazol, econazol, miconazol, metronidazol, minociclina, nistatina, neomicina, kanamicina, fenitoína, ésteres del ácido para-aminobenzoico, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, dioxibenzona,

tocoferol, acetato de tocoferilo, sulfuro de selenio, piritona de zinc, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, crotamitón, hidroquinona y sus éteres monometílico y bencílico, naproxeno, ibuprofeno, cromolina, retinol, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, alquitrán, griseofulvina, estradiol, hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, progesterona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, acetónido de triamcinolona, fluocinonida, propionato de clobetasol, minoxidil, dipiridamol, difenilhidantoína, peróxido de benzoílo y 5-fluorouracilo.

Una crema, loción, gel, pomada, pasta o similar se puede esparcir sobre la superficie afectada y frotar suavemente. Se puede aplicar una solución de la misma manera, pero más normalmente se aplicará con un gotero, hisopo, o similar, y se aplicará con cuidado a las áreas afectadas.

El régimen de aplicación dependerá de una serie de factores que pueden determinarse fácilmente, como la gravedad de la afección y su respuesta al tratamiento inicial, pero normalmente implicará una o más aplicaciones por día de forma continua. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad óptima de la formulación tópica que se debe administrar, metodologías de administración y tasas de repetición. En general, se contempla que las formulaciones de la invención se aplicarán en el intervalo de una o dos veces por semana hasta una o dos veces al día.

Como se describe en el presente documento, la especie de bacteria seleccionada para la composición se transforma usando técnicas recombinantes conocidas para expresar un compuesto de interés.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente realizaciones dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención.

Ejemplo 1 *Staphylococcus epidermidis* que expresa el elemento filagrina usando el vector pAZT-01

A. Bacterias

Se usaron bacterias de la cepa RN4220 de *Staphylococcus aureus* en la preparación del vector (Kreiwirth, BN., *et al.* 1983). Se almacenó una solución madre de la cepa a -20 °C en glicerol al 50 % en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI).

Se usaron las bacterias de la cepa ATCC12228 de *Staphylococcus epidermidis* (Zhang, YQ., *et al.* 2003). Se almacenó una solución madre de la cepa a -20 °C en glicerol al 50 % en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI). Las bacterias se cultivaron en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI). Después de 16 horas de incubación, las bacterias se recogieron por centrifugación y se concentraron 10 veces en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI) a 2×10^9 bacterias/100 µl. Se preparó una preparación madre de bacterias mediante la inoculación de 5 ml de caldo con células del cultivo inclinado. Las células se dejaron crecer durante la noche a 30 °C. A continuación, se añadieron 3 ml de cultivo completamente desarrollado a 1 ml de glicerol al 60 % y se almacenaron a -80 °C.

B. Integración genómica en el vector

El plásmido AZT-01 consiste en el vector lanzadera pJB38 con un inserto de expresión de filagrina (Figura 5) (Cheung, AL., *et al.* 2004). El inserto en pJB38 contiene el operón completo para una secuencia de ADN de filagrina (número de registro de Genbank NM_002016), un promotor inducible por xilosa y se usó en la producción del compuesto de interés. El vector pJB38-FLG (Figura 5) fue construido y clonado por Bio Basic, Inc. (Markman, ON, Canadá).

C. Transformación

Un vector que albergaba la secuencia de la filagrina, o cualquier vector construido con el fin de tratar terapéuticamente la piel humana anormal, se transformó en la cepa de *S. epidermidis*, de acuerdo con el siguiente protocolo, que incluye las siguientes etapas: preparación de células bacterianas de *S. aureus*, transformación de *S. aureus*, aislamiento de ADN plasmídico de *S. aureus*, preparación de células bacterianas de *S. epidermidis*, transformación de *S. epidermidis*, crecimiento de bacterias y almacenamiento de bacterias transformadas. También se pueden usar cepas intermedias alternativas para la transformación y el aislamiento del ADN plasmídico en preparación para la transformación en *S. epidermidis*. Estas cepas incluyen pero no se limitan a cepas de *S. aureus* y *E. coli*, incluyendo aquellas deficientes en metilación.

Preparación y transformación de *S. aureus*: Preparación de las células: Las células RN4220 de *S. aureus* se volvieron electrocompetentes dejando crecer 50 ml de cultivo durante la noche en medio BHI a 37 °C, a continuación inoculando 100 ml de medio BHI fresco con 10 ml de cultivo durante la noche. Cuando la OD₆₀₀ alcanzó 0,2-0,3, las células se sedimentaron y se resuspendieron con 1x volumen de sacarosa al 10 % a 4 °C. Este proceso se repitió 3x, a continuación, las células se resuspendieron con 0,1x volumen de sacarosa al 10 % a 4 °C, se sedimentaron y

resuspendieron con 1 ml de sacarosa al 10 %.

Para la transformación de RN4220, se mezclaron 200-500 mg de pAZT-01 con células electrocompetentes previamente preparadas y transformadas mediante electroporación a temperatura ambiente a 2,5 kV utilizando el Electroporador MicroPulser (BioRad, Hercules, CA). Las células transformadas se colocaron en placas a 28 °C durante la noche en medio BHI selectivo, se dejaron crecer durante la noche en medio BHI selectivo y a continuación se utilizaron para aislar el ADN.

Preparación y transformación de *S. epidermidis*: ATCC12228 de *S. epidermidis* electrocompetentes se realizaron utilizando los siguientes métodos. En primer lugar, 50 ml de cultivo durante la noche de ATCC12228 de una solución madre de -80 °C se dejaron crecer a 37 °C en medio B2 (triptona al 1,0 %, extracto de levadura al 2,5 %, glucosa al 0,5 %, NaCl al 2,5 %, K₂PO₄ al 0,1 %, pH a 7,5). Se diluyeron 10 ml de cultivo de una noche en medio B2 precalentado fresco y se agitó hasta que la DO₆₀₀ alcanzó 0,5-0,6, y a continuación se sedimentaron durante 10 min a 4 °C. Después, las células se lavaron con 1, 1/2, 1/20 y 1/50 volúmenes de glicerina fría al 10 %, sedimentando a 4 °C entre lavados. El sedimento final se resuspendió en 700 µl de glicerol frío al 10 %.

ATCC12228 electrocompetentes se transformaron con pAZT-01, aislado de *S. aureus*, usando electroporación a 2,5 kV, 25 µF, 100 Ω. (la lectura normal es de 4,5 a 5 ms usando el Micropulser Electroporator (Bio-Rad, Hercules, CA)). A continuación, las células se sembraron en placas a 28 °C en medio BHI selectivo.

La transformación de las bacterias también se puede realizar a través de métodos alternativos de transformación que incluyen, entre otros, cepas intermedias alternativas, transducción de bacteriófagos y choque térmico.

D. Inducción de la expresión de proteínas

La expresión de filagrina se indujo en ATCC12228 transformado con pAZT-01 de la siguiente manera. En primer lugar, se tomaron 5 ml de un cultivo de una noche a 28 °C de ATCC12228 transformada en medio BHI selectivo para inocular 100 ml de BHI fresco con antibiótico. Las células se cultivaron hasta que la OD₆₀₀ alcanzó 0,5-0,65, a continuación, las células se indujeron utilizando una concentración final de xilosa al 1,5 % durante 4,5 horas.

E. Análisis de expresión y secreción de proteínas

Para el análisis, las células se fraccionaron y analizaron mediante electroforesis SDS-PAGE y transferencia Western. Las células bacterianas de las muestras no inducidas y las muestras inducidas se sedimentaron y lisaron con CellLytic B Cell Lysis Reagent (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). El sobrenadante de la muestra inducida también se recogió y concentró. Las muestras se resuspendieron en un tampón de muestra reducido y a continuación se sometieron a electroforesis en un gel Tris al 4-15 % con tampón de funcionamiento Tris-HCL. Después de la electroforesis, el gel se transfirió a una membrana de PVDF y se probó secuencialmente con un anticuerpo monoclonal primario de cabra contra la filagrina (sc-25897, Santa Cruz Biotechnology, Inc). A continuación, se probó un anticuerpo anti-cabra de burro conjugado con peroxidasa de rábano picante (sc-2020) y los anticuerpos secundarios se detectaron mediante autorradiografía (Syngene GeneGnome Bio Imaging System) utilizando un sustrato de quimioluminiscencia mejorado (SuperSignal West Pico, Thermo Scientific).

El análisis del sobrenadante y del lisado celular demuestra la expresión y secreción satisfactorias del polipéptido terapéutico tras la transformación con el plásmido que contiene la proteína de interés, seguido de la inducción de la expresión de proteínas.

La detección de la expresión y secreción de proteínas también es posible utilizando métodos alternativos y el presente ejemplo no debe interpretarse como una limitación de la presente invención.

F. Tratamiento de sujetos humanos con la composición anterior

Aproximadamente 1x10⁹ unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. epidermidis* que contiene pAZT-01 se puede añadir a un portador farmacéuticamente aceptable. La composición anterior es útil para tratar o prevenir afecciones anormales cutáneas en un sujeto que lo necesite, por ejemplo, un sujeto humano que tiene una afección anormal cutánea tal como eccema. La composición se puede aplicar al menos una vez al día, hasta, por ejemplo, aproximadamente 3 o 4 veces al día, o según sea necesario o prescrito. La composición se puede usar durante el tiempo que sea necesario para asegurar el tratamiento de la afección o para continuar previniendo la afección. La duración del tratamiento puede variar desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 10 a 14 días o más. En ciertos casos, se puede administrar un tratamiento a largo plazo o crónico.

Ejemplo 2 *Staphylococcus epidermidis* que coloniza la capa epidérmica y expresa GFP

A. Bacterias

Las bacterias de las cepas DH5α y DC10B de *Escherichia coli* se utilizaron en la construcción y preparación de

plásmidos (Sambrook, J., *et al.* 1989; Monk, I., *et al.* 2012). Las bacterias de la cepa ATCC12228 de *Staphylococcus epidermidis* se utilizó para la expresión heteróloga de GFP en los estudios de expresión y colonización murina. Se almacenó una solución madre de la cepa a -20 °C en glicerol al 50 % en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI). Las bacterias se cultivaron en caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI). Después de 16 horas de incubación, las bacterias se recogieron por centrifugación y se concentraron 10 veces en BHI a 2×10^9 bacterias/100 μ l. Se preparó una preparación madre de bacterias mediante la inoculación de 5 ml de caldo con células del cultivo inclinado. Las células se dejaron crecer durante la noche a 30 °C. A continuación, se añadieron 3 ml de cultivo completamente desarrollado a 1 ml de glicerol al 60 % y se almacenaron a -80 °C.

B. Vector

El plásmido pCM11 consiste en un vector lanzadera con un inserto de expresión de sGFP (Lauderdale *et al.* 2010).

C. Transformación

Un vector que alberga la secuencia GFP (por ejemplo, pCM11 (Lauderdale *et al.* 2010)), o cualquier vector construido con el propósito de expresión heteróloga se transformó en la cepa ATCC12228 de *S. epidermidis*, de acuerdo con el siguiente protocolo, que incluye las siguientes etapas: transformación en DH5 α , aislamiento de ADN plasmídico de DH5 α , transformación de DC10B, aislamiento de ADN plasmídico de DC10B, preparación y transformación de *S. epidermidis*, crecimiento y aplicación de *S. epidermidis* transformada.

DH5 α de *E. coli* se transformó con pCM11 utilizando el método de choque térmico y se sembró en LB selectivo (caldo Luria) durante la noche a 37 °C. El ADN plasmídico se purificó a partir de cultivos de la noche a 37 °C con medio LB selectivo de transformantes de DH5 α utilizando el kit Zymo Research Plasmid Miniprep (Irvine, CA). A continuación, se utilizaron 200-500 ng de ADN de pCM11 para transformar DC10B mediante electroporación a temperatura ambiente a 2,5 kV utilizando el electroporador MicroPulser (Bio-Rad, Hercules, CA). Las células transformadas se sembraron en placas durante la noche a 37 °C y a continuación se purificó el ADN utilizando dicho método.

A continuación, ATCC12228 de *S. epidermidis* electrocompetentes se realizaron utilizando los siguientes métodos. En primer lugar, se cultivaron 50 ml durante la noche de ATCC12228 a 37 °C en medio B2 (triptona al 1,0 %, extracto de levadura al 2,5 %, glucosa al 0,5 %, NaCl al 2,5 %, K₂PO₄ al 0,1 %, pH a 7,5). Se diluyeron 10 ml de cultivo de una noche en medio B2 precalentado fresco y se agitó hasta que la DO₆₀₀ alcanzó 0,5-0,6, y a continuación se sedimentaron durante 10 min a 4 °C. Después, las células se lavaron con 1, 1/2, 1/20 y 1/50 volúmenes de glicerina fría al 10 %, sedimentando a 4 °C entre lavados. El sedimento final se resuspendió en 700 μ l de glicerol frío al 10 %. ATCC12228 electrocompetentes se transformaron con pCM11, se aislaron de DC10B, usando electroporación a 2.5 kV usando el Micropulser Electroporator (Bio-Rad, Hercules, CA). A continuación, las células se sembraron en placas a 37 °C en medio BHI selectivo.

La transformación y la expresión del inserto de GFP se confirmaron usando microscopía como se ve por la fluorescencia de ATCC12228 de *S. epidermidis* transformada en la Figura 6.

D. Estudios murinos con ATCC12228 transformado con pCM11

Para visualizar la colonización de ATCC12228 en la piel del ratón, los ratones se trataron con ATCC12228 que expresaba GFP (ATCC12228 transformado con pCM11). Una pequeña cohorte de ratones (n = 5) se cortó para eliminar el pelo y se trató la piel dorsal con ATCC12228 de *S. epidermidis* que expresaba GFP en pCM11. Aproximadamente 1×10^9 UFC de *S. epidermidis* se aplicaron con un bastoncillo con punta de algodón. Después del inicio del tratamiento, los ratones fueron supervisados en busca de signos de colonización de *S. epidermidis*.

Se tomaron secciones de piel de la piel post mortem para estudios de imágenes. Se tomaron imágenes de las secciones mediante microscopía fluorescente (Figura 7), incluida la tinción con DAPI y un anticuerpo monoclonal anti-GFP (Figura 8). Se visualizaron imágenes adicionales usando microscopía de dos fotones (Figura 8).

La Figura 7 representa ATCC12228 de *S. epidermidis* transformada con pCM11 que contiene el inserto de GFP, que a su vez se aplicó sobre la piel dorsal de los ratones durante tres días. A continuación, se tomaron secciones de la piel post-mortem para microscopía óptica (Figura 7A y 7B). Las secciones que se muestran en este caso se tiñeron con tinción de verde de malaquita y se visualizaron a 200x (Figura 7A), y una mayor expansión en la Figura 7B. Esta figura demuestra la colonización de *S. epidermidis* en la piel del ratón después de tres días.

La Figura 8 representa ATCC12228 de *S. epidermidis* transformada con pCM11 que contiene el inserto de GFP, que a su vez se aplicó sobre la piel dorsal de los ratones durante tres días. A continuación, se tomaron secciones de la piel post-mortem para microscopía óptica (Figuras 8A y 8B). La Figura 8A muestra la fluorescencia de GFP que indica no solo que *S. epidermidis* coloniza la piel después de tres días, sino también que esa expresión de GFP se mantiene en ese momento. La Figura 8A muestra la fluorescencia de GFP, mientras que la Figura 8B muestra una sección de piel teñida con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) y un anticuerpo monoclonal anti-GFP. La Figura 8C muestra una sección de la piel visualizada mediante microscopía de dos fotones. Esta imagen demuestra el alcance de colonización

de *S. epidermidis* y expresión de GFP, como lo indica la fluorescencia.

Aunque se han analizado anteriormente varios aspectos ilustrativos y realizaciones, los expertos en la materia reconocerán determinadas modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones de los mismos.

Todos los listados de secuencias, o SEQ. ID. NO, descritos en el presente documento se incorporan en el presente documento en su totalidad.

EQUIVALENTES

La invención puede realizarse de otras formas específicas.

Las realizaciones anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en el presente documento. En las diversas realizaciones de los métodos y las composiciones de la presente invención, donde el término comprende se usa con respecto a las etapas o componentes enumerados, se contempla que los métodos y composiciones también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, las etapas o componentes enumerados. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante mientras la invención permanezca operativa. Asimismo, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.

En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención.

Todos los porcentajes y proporciones utilizados en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, están en peso.

REFERENCIAS

Armengot-Carbo, M. *et al.* (2014) "The role of filaggrin in the skin barrier and disease development". *Actas Dermosifiliogr* Mar; 106 (2):86-95.

Brachkova, M. I., P. Marques, J. Rocha, B. Sepodes, M. A. Duarte y J. F. Pinto (2011). "Alginate films containing *Lactobacillus plantarum* as wound dressing for prevention of burn infection". *J Hosp Infect* **79**(4): 375-377.

Brown, S.J., & McLean, W.H. (2012) *J. Invest. Dermatol.* **132**, 751-62

Chen, Y.E., & Tsao, H. (2013) *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, 143-155

Cheung AL, *et al.* (2004) "Regulation of virulence determinants *in vitro* and *in vivo* in *Staphylococcus aureus*". *FEMS Immunological Medical Microbiology* 40(1): 1-9

"DNA Recombination". *Methods in Molecular Biology* **745**(XI V): 1-565.

Gross, *et al.*, WO 94/00098 cedida a Lancaster Group AG

Gross, *et al.*, WO 94/00109 cedida a Lancaster Group AG

Gueniche, A., P. Bastien, J. M. Ovigne, M. Kermici, G. Courchay, V. Chevalier, L. Breton y I. Castiel-Higounenc (2010). "Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin". *Exp Dermatol* **19**(8): 1-8.

Jeong JG *et al.* (2011). A Tat-grafted anti-nucleic acid antibody acquires nuclear-localization property and a preference for TAR RNA. *Biochem Biophys Res Commun.* Mar 18;406(3):403-7.

Kreiswirth, BN., *et al.* (1983). The toxic shock syndrome exotoxin structural gene is not detectably transmitted by a prophage. *Nature* 305:709-712.

Lauderdale, *et al.* (2010). Biofilm dispersal of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopedic implant material. *J. Orthop. Research.* 28:55-61

Lee, SH., Jeong, SK. and Ahn, SK. (2006). "An update of the defensive barrier function of skin". *Yonsei Med J* **47**(3): 293-306.

Lin, Y.T., Wang, C.T., y Chiang, B.L. (2007). "Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis". *Clin Rev Allergy Immunol* **33**(3): 167-177.

Ma, J., *et al.* (2014) Cell-penetrating peptides mediated protein cross-membrane delivery and its use in bacterial vector vaccine. *Fish & Shellfish Immunology* 39 8-16

McAleer, MA., & Irvine, AD. (2013) *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 280-91.

Monk, I., *et al.* (2012) Direct transformation to manipulate genetically *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *mBio*.

Muizzuddin, N., Maher, W., Sullivan, M., Schnittger, S., y Mammone, T. (2012). "Physiological effect of a probiotic on skin". *J Cosmet Sci* **63**(6): 385-395.

Nakanishi, N., T. Oshida, S. Yano, K. Takeda, T. Yamaguchi y Y. Ito (1986). "Construction and characterization of new cloning vectors derived from *Streptomyces griseobrunneus* plasmid pBT1 and containing amikacin and sulfomycin resistance genes". *Plasmid* **15**(3): 217-229.

Nakatsuji, T. y R. L. Gallo (2014). "Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria". *J Invest Dermatol* **134**(1): 11-14.

Oehike J *et al.* (1998). Cellular uptake of an alpha-helical amphipathic model peptide with the potential to deliver polar compounds into the cell interior non-endocytically. *Biochim Biophys Acta*. Nov 11;1414(1-2):127-39.

Ostenson CG *et al.* (1997). Galparan: a powerful insulin-releasing chimeric peptide acting at a novel site. *Endocrinology*. Agosto;138(8):3308-13.

Otsuka, A., *et al.* (2014) *J. Allergy Clin. Immunol.* **133**, 139-46.e1-10 (2014).

Peral, M. C., M. A. Martinez y J. C. Valdez (2009). "Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns". *Int Wound J* **6**(1): 73-81.

Peral, M. C., M. M. Rachid, N. M. Gobbato, M. A. Huaman Martinez y J. C. Valdez (2010). "Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*". *Clin Microbiol Infect* **16**(3): 281-286

Powers, ME., *et al.* (2011). *J Bacteriol.*, 193:340-348

Proksch, E., J. M. Brandner y J. M. Jensen (2008). "The skin: an indispensable barrier". *Exp Dermatol* **17**(12): 1063-1072

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995

Sambrook J, *et al.* (1989). "Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York.

Sambrook, JF., y Russell, DW., ed. (2001). "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª ed., Volúmenes 1, 2 y 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press

Simonen, M. y I. Palva (1993). "Protein secretion in *Bacillus* species". *Microbiol Rev* **57**(1): 109-137

Smith, EW., & Maibach, HI., (1995) Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press ISBN 9780849321528

Stout, TE., *et al.* (2014) *J Invest Dermatol.* 134, 423-9

The Science and Practice of Pharmacy (1995), 19ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co.

Volz, T., Y. Skabytska, E. Guenova, K. M. Chen, J. S. Frick, C. J. Kirschning, S. Kaesler, M. Rocken y T. Biedermann (2014). "Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells". *J Invest Dermatol* **134**(1): 96-104

Webb, TR., & Hsu, CPS. Patente de EE.UU. N.º 4.659.774 cedida a American Hoechst Corporation

Wyman TB, *et al.* (1997) Design, synthesis, and characterization of a cationic peptide that binds to nucleic acids and permeabilizes bilayers. *Biochemistry*. 11 de marzo;36(10):3008-17

Zhang, YQ., *et al.* (2003). Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC12228). *Molecular Microbiology* 49(6), 1577-1593

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Azitra

<120> TRATAMIENTO TERAPÉUTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS CON MICROORGANISMOS

CUTÁNEOS COMENSALES RECOMBINANTES

<130> 235-002PCT

5 <140> n/a
 <141> 28/05/2015

<160> 35

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 4061
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
 1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro
 35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
 50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile
 85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
 100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu
 115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu
 145 150 155 160

ES 2 929 579 T3

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn
 165 170 175
 His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg
 180 185 190
 Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu
 195 200 205
 Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr
 210 215 220
 Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln
 225 230 235 240
 Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile
 245 250 255
 Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn
 260 265 270
 Arg Ser Arg His Glu Asn Thr Ser Gln Val Pro Leu Gln Glu Ser Arg
 275 280 285
 Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300
 Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320
 His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335
 Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350
 Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365
 Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380
 Gly Ser Gly His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Arg Gly
 405 410 415

ES 2 929 579 T3

Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Leu Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460
 Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670

ES 2 929 579 T3

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser
 705 710 715 720
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp
 725 730 735
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly
 740 745 750
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala
 755 760 765
 Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly
 770 775 780
 Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His
 785 790 795 800
 Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val
 805 810 815
 Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser
 820 825 830
 Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser
 835 840 845
 Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser
 850 855 860
 Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser
 865 870 875 880
 Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr
 885 890 895
 Arg Asn Glu Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg
 900 905 910
 His His Glu Ala Ser Ser His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala

ES 2 929 579 T3

915	920	925
Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser 930 935 940		
Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu 945 950 955 960		
Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu 965 970 975		
Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg 980 985 990		
Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Pro 995 1000 1005		
His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu 1010 1015 1020		
Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln 1025 1030 1035		
Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Pro Arg Arg Gln 1040 1045 1050		
Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser Ser Gly 1055 1060 1065		
Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr 1070 1075 1080		
Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser 1085 1090 1095		
His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Trp Ser Gly Gly Arg Ser Gly Arg 1100 1105 1110		
Ser Gly Ser Phe Ile Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu 1115 1120 1125		
Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly Arg Arg Gln Gly 1130 1135 1140		
Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser 1145 1150 1155		

ES 2 929 579 T3

Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg
1160						1165					1170			
Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
1175						1180					1185			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg
1190						1195					1200			
Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg
1205						1210					1215			
Gln	Thr	Arg	Lys	Asp	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser
1220						1225					1230			
Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1235						1240					1245			
His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Glu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Arg	His	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Arg
1265						1270					1275			
His	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn
1280						1285					1290			
His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
1295						1300					1305			
Pro	Gly	Phe	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala
1310						1315					1320			
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser
1325						1330					1335			
His	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro
1340						1345					1350			
Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser
1355						1360					1365			
Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg
1370						1375					1380			
Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Ser
1385						1390					1395			

ES 2 929 579 T3

Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His
	1400					1405					1410			
Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg
	1415					1420					1425			
Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Arg	Ser	Phe	Leu	Tyr
	1430					1435					1440			
Gln	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Thr
	1445					1450					1455			
Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala
	1460					1465					1470			
Arg	Asn	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr
	1475					1480					1485			
Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser
	1490					1495					1500			
Tyr	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Tyr	His
	1505					1510					1515			
His	Ser	His	Thr	Thr	Pro	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly
	1520					1525					1530			
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Glu
	1535					1540					1545			
Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu
	1550					1555					1560			
Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln
	1565					1570					1575			
Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser
	1580					1585					1590			
Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
	1595					1600					1605			
Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Ala	Arg
	1610					1615					1620			
Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu
	1625					1630					1635			

ES 2 929 579 T3

Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser
1640						1645					1650			
Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser
1655						1660					1665			
Ser	Gln	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser
1670						1675					1680			
Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly
1685						1690					1695			
Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser	Val	Val	Gly	Asp	Ser	Gly	Asn	Arg	Gly
1700						1705					1710			
Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu
1715						1720					1725			
Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His
1730						1735					1740			
Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg
1745						1750					1755			
Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu
1760						1765					1770			
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly
1775						1780					1785			
Arg	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His
1790						1795					1800			
Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly
1805						1810					1815			
Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val
1820						1825					1830			
Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser
1835						1840					1845			
Gln	Glu	Arg	Ser	Asp	Val	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser
1850						1855					1860			
Val	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser

ES 2 929 579 T3

1865	1870	1875
Arg His 1880	Ser Gly Ser Arg His 1885	His Glu Ala Ser Ser 1890
Ser Ser 1895	Arg His Ser Gln Val 1900	Gly Gln Gly Gln Ser 1905
Ser Thr 1910	Ser Arg Asn Gln Gly 1915	Ser Ser Val Ser Gln 1920
Ser Gln 1925	Gly His Ser Glu Asp 1930	Ser Glu Arg Trp Ser 1935
Ser Arg 1940	Asn His Leu Gly Ser 1945	Ala Trp Glu Gln Ser 1950
Ser Arg 1955	His Pro Gly Ser His 1960	His Glu Asp Arg Ala 1965
His Ser 1970	Ala Asp Ser Ser Arg 1975	Gln Ser Gly Thr Arg 1980
Ser Ser 1985	Ser Arg Gly Gln Ala 1990	Ala Ser Ser His Glu 1995
Ser Ser 2000	Ala Gly Glu Arg His 2005	Gly Ser His His Gln 2010
Ala Asp 2015	Ser Ser Arg His Ser 2020	Gly Ile Gly His Gly 2025
Ser Ala 2030	Val Arg Asp Ser Gly 2035	His Arg Gly Tyr Ser 2040
Ala Ser 2045	Asp Ser Glu Gly His 2050	Ser Glu Asp Ser Asp 2055
Val Ser 2060	Ala Gln Gly Lys Ala 2065	Gly Pro His Gln Gln 2070
Glu Ser 2075	Ala Arg Gly Gln Ser 2080	Gly Glu Ser Ser Gly 2085
Ser Phe 2090	Leu Tyr Gln Val Ser 2095	Thr His Glu Gln Ser 2100

ES 2 929 579 T3

His Gly 2105	Gln Ser Ala Pro Ser 2110	Thr Gly Gly Arg Gln 2115	Gly Ser His
Tyr Asp 2120	Gln Ala Gln Asp Ser 2125	Ser Arg His Ser Ala 2130	Ser Gln Glu
Gly Gln 2135	Asp Thr Ile Arg Gly 2140	His Pro Gly Pro Ser 2145	Arg Gly Gly
Arg Gln 2150	Gly Ser His Gln Glu 2155	Gln Ser Val Asp Arg 2160	Ser Gly His
Ser Gly 2165	Ser His His Ser His 2170	Thr Thr Ser Gln Gly 2175	Arg Ser Asp
Ala Ser 2180	Arg Gly Gln Ser Gly 2185	Ser Arg Ser Ala Ser 2190	Arg Lys Thr
Tyr Asp 2195	Lys Glu Gln Ser Gly 2200	Asp Gly Ser Arg His 2205	Ser Gly Ser
His His 2210	His Glu Ala Ser Ser 2215	Trp Ala Asp Ser Ser 2220	Arg His Ser
Leu Val 2225	Gly Gln Gly Gln Ser 2230	Ser Gly Pro Arg Thr 2235	Ser Arg Pro
Arg Gly 2240	Ser Ser Val Ser Gln 2245	Asp Ser Asp Ser Glu 2250	Gly His Ser
Glu Asp 2255	Ser Glu Arg Arg Ser 2260	Gly Ser Ala Ser Arg 2265	Asn His His
Gly Ser 2270	Ala Gln Glu Gln Ser 2275	Arg Asp Gly Ser Arg 2280	His Pro Arg
Ser His 2285	His Glu Asp Arg Ala 2290	Gly His Gly His Ser 2295	Ala Glu Ser
Ser Arg 2300	Gln Ser Gly Thr His 2305	His Ala Glu Asn Ser 2310	Ser Gly Gly
Gln Ala 2315	Ala Ser Ser His Glu 2320	Gln Ala Arg Ser Ser 2325	Ala Gly Glu
Arg His 2330	Gly Ser His His Gln 2335	Gln Ser Ala Asp Ser 2340	Ser Arg His

Ser 2345	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln 2350	Ala	Ser	Ser	Ala	Val 2355	Arg	Asp	Ser
Gly 2360	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly 2365	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp 2370	Ser	Glu	Gly
His 2375	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr 2380	Gln	Ser	Val	Ser	Ala 2385	His	Gly	Gln
Ala 2390	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser 2395	His	Gln	Glu	Ser	Thr 2400	Arg	Gly	Arg
Ser 2405	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg 2410	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu 2415	Tyr	Gln	Val
Ser 2420	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu 2425	Ser	Ala	His	Gly	Arg 2430	Thr	Gly	Thr
Ser 2435	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly 2440	Ser	His	His	Lys	Gln 2445	Ala	Arg	Asp
Ser 2450	Ser	Arg	His	Ser	Thr	Ser 2455	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp 2460	Thr	Ile	His
Gly 2465	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser 2470	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly 2475	Ser	His	Tyr
Glu 2480	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser 2485	Gly	His	Ser	Gly	Ser 2490	His	His	Ser
His 2495	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg 2500	Ser	Asp	Ala	Ser	His 2505	Gly	His	Ser
Gly 2510	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg 2515	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp 2520	Glu	Gln	Ser
Gly 2525	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser 2530	Gly	Ser	Arg	His	His 2535	Glu	Ala	Ser
Ser 2540	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Gly 2545	His	Ser	Gln	Val	Gly 2550	Gln	Gly	Gln
Ser 2555	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser 2560	Arg	Asn	Trp	Gly	Ser 2565	Ser	Phe	Ser
Gln 2570	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly 2575	His	Ser	Glu	Asp	Ser 2580	Glu	Arg	Trp

Ser Gly 2585	Ser Ala Ser Arg 2590	Asn His His Gly Ser 2595	Ala Gln Glu Gln
Leu Arg 2600	Asp Gly Ser Arg 2605	His Pro Arg Ser His 2610	Gln Glu Asp Arg
Ala Gly 2615	His Gly His Ser 2620	Asp Ser Ser Arg 2625	Gln Ser Gly Thr
Arg His 2630	Thr Gln Thr Ser 2635	Gly Gly Gln Ala 2640	Ala Ser Ser His
Glu Gln 2645	Ala Arg Ser Ser 2650	Gly Glu Arg His 2655	Gly Ser His His
Gln Gln 2660	Ser Ala Asp Ser 2665	Arg His Ser Gly 2670	Ile Gly His Gly
Gln Ala 2675	Ser Ser Ala Val 2680	Asp Ser Gly His 2685	Arg Gly Tyr Ser
Gly Ser 2690	Gln Ala Ser Asp 2695	Asn Glu Gly His Ser 2700	Glu Asp Ser Asp
Thr Gln 2705	Ser Val Ser Ala 2710	His Gly Gln Ala Gly 2715	Ser His Gln Gln
Ser His 2720	Gln Glu Ser Ala 2725	Arg Gly Arg Ser Gly 2730	Glu Thr Ser Gly
His Ser 2735	Gly Ser Phe Leu 2740	Tyr Gln Val Ser Thr 2745	His Glu Gln Ser
Glu Ser 2750	Ser His Gly Trp 2755	Thr Gly Pro Ser Thr 2760	Arg Gly Arg Gln
Gly Ser 2765	Arg His Glu Gln 2770	Ala Gln Asp Ser Ser 2775	Arg His Ser Ala
Ser Gln 2780	Asp Gly Gln Asp 2785	Thr Ile Arg Gly His 2790	Pro Gly Ser Ser
Arg Gly 2795	Gly Arg Gln Gly 2800	Tyr His His Glu His 2805	Ser Val Asp Ser
Ser Gly	His Ser Gly Ser His	His Ser His Thr Thr	Ser Gln Gly

ES 2 929 579 T3

2810		2815		2820
Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser	2825	2830	2835	
Arg Thr Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His	2840	2845	2850	
Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser	2855	2860	2865	
Arg His Ser Gln Ala Val Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg	2870	2875	2880	
Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu	2885	2890	2895	
Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg	2900	2905	2910	
Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Leu Arg Asp Gly Ser Arg	2915	2920	2925	
His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser	2930	2935	2940	
Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser	2945	2950	2955	
Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser	2960	2965	2970	
Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser	2975	2980	2985	
Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val	2990	2995	3000	
Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp	3005	3010	3015	
Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala	3020	3025	3030	
His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala	3035	3040	3045	

ES 2 929 579 T3

Arg Gly 3050	Arg Ser Gly Glu Thr 3055	Ser Gly His Ser Gly 3060	Ser Phe Leu
Tyr Gln 3065	Val Ser Thr His Glu 3070	Gln Ser Glu Ser Ser 3075	His Gly Trp
Thr Gly 3080	Pro Ser Thr Arg Gly 3085	Arg Gln Gly Ser Arg 3090	His Glu Gln
Ala Gln 3095	Asp Ser Ser Arg His 3100	Ser Ala Ser Gln Tyr 3105	Gly Gln Asp
Thr Ile 3110	Arg Gly His Pro Gly 3115	Ser Ser Arg Gly Gly 3120	Arg Gln Gly
Tyr His 3125	His Glu His Ser Val 3130	Asp Ser Ser Gly His 3135	Ser Gly Ser
His His 3140	Ser His Thr Thr Ser 3145	Gln Gly Arg Ser Asp 3150	Ala Ser Arg
Gly Gln 3155	Ser Gly Ser Arg Ser 3160	Ala Ser Arg Thr Thr 3165	Arg Asn Glu
Glu Gln 3170	Ser Gly Asp Ser Ser 3175	Arg His Ser Val Ser 3180	Arg His His
Glu Ala 3185	Ser Thr His Ala Asp 3190	Ile Ser Arg His Ser 3195	Gln Ala Val
Gln Gly 3200	Gln Ser Glu Gly Ser 3205	Arg Arg Ser Arg Arg 3210	Gln Gly Ser
Ser Val 3215	Ser Gln Asp Ser Asp 3220	Ser Glu Gly His Ser 3225	Glu Asp Ser
Glu Arg 3230	Trp Ser Gly Ser Ala 3235	Ser Arg Asn His Arg 3240	Gly Ser Val
Gln Glu 3245	Gln Ser Arg His Gly 3250	Ser Arg His Pro Arg 3255	Ser His His
Glu Asp 3260	Arg Ala Gly His Gly 3265	His Ser Ala Asp Arg 3270	Ser Arg Gln
Ser Gly 3275	Thr Arg His Ala Glu 3280	Thr Ser Ser Gly Gly 3285	Gln Ala Ala

Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly
3290						3295					3300			
Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile
3305						3310					3315			
Pro	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Arg	His	Trp
3320						3325					3330			
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			
Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			
Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			

Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
	3530					3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
	3545					3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
	3560					3565					3570			
Gly	Ser	Arg	His	Pro	Thr	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His
	3575					3580					3585			
Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala
	3590					3595					3600			
Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala
	3605					3610					3615			
Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser
	3620					3625					3630			
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser
	3635					3640					3645			
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
	3650					3655					3660			
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
	3665					3670					3675			
Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln
	3680					3685					3690			
Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
	3695					3700					3705			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala
	3710					3715					3720			
His	Gly	Arg	Ala	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg
	3725					3730					3735			
His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu
	3740					3745					3750			
Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg	Gly	Gly

ES 2 929 579 T3

3755		3760		3765
Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His				
3770		3775		3780
Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp				
3785		3790		3795
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Glu Thr				
3800		3805		3810
Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser				
3815		3820		3825
Arg His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser				
3830		3835		3840
Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg				
3845		3850		3855
Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala Tyr Pro				
3860		3865		3870
Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His His				
3875		3880		3885
Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly				
3890		3895		3900
Ser Ser His Arg Asp Thr Ala Ser His Val Gln Ser Ser Pro Val				
3905		3910		3915
Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala Lys Glu His Gly His Phe Ser Ser				
3920		3925		3930
Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr His Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly				
3935		3940		3945
Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr				
3950		3955		3960
Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser				
3965		3970		3975
Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His				
3980		3985		3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe
3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp
4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu
4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln
4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu
4055 4060

<210> 2
<211> 4061
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu
115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro
130 135 140

ES 2 929 579 T3

Arg	Glu	Thr	Gly	Gly	Lys	Arg	His	Glu	Ser	Ser	Ser	Glu	Lys	Lys	Glu	
145					150					155					160	
Arg	Lys	Gly	Tyr	Ser	Pro	Thr	His	Arg	Glu	Glu	Glu	Tyr	Gly	Lys	Asn	
				165					170					175		
His	His	Asn	Ser	Ser	Lys	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Thr	Glu	Asn	Thr	Arg	
			180					185					190			
Leu	Gly	Asp	Asn	Arg	Lys	Arg	Leu	Ser	Glu	Arg	Leu	Glu	Glu	Lys	Glu	
		195					200					205				
Asp	Asn	Glu	Glu	Gly	Val	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Asn	Thr	Gly	Arg	Met	Thr	
210						215					220					
Gln	Lys	Trp	Ile	Gln	Ser	Gly	His	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Thr	Ile	Gln	
225					230					235					240	
Asp	Glu	Ala	Tyr	Asp	Thr	Thr	Asp	Ser	Leu	Leu	Glu	Glu	Asn	Lys	Ile	
				245					250					255		
Tyr	Glu	Arg	Ser	Arg	Ser	Ser	Asp	Gly	Lys	Ser	Ser	Ser	Gln	Val	Asn	
			260					265					270			
Arg	Ser	Arg	His	Glu	Asn	Thr	Ser	Gln	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Ser	Arg	
		275					280					285				
Thr	Arg	Lys	Arg	Arg	Gly	Ser	Arg	Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	
	290					295					300					
Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	
305					310					315					320	
His	His	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	
				325					330					335		
Arg	Ser	His	Asp	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	
			340					345					350			
Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	
		355					360					365				
Thr	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	
	370					375					380					
Gly	Ser	Gly	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Thr	
385					390					395					400	

ES 2 929 579 T3

Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Arg Gly
 405 410 415
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Leu Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460
 Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655

ES 2 929 579 T3

Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser
 705 710 715 720
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp
 725 730 735
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly
 740 745 750
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala
 755 760 765
 Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly
 770 775 780
 Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His
 785 790 795 800
 Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val
 805 810 815
 Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser
 820 825 830
 Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser
 835 840 845
 Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser
 850 855 860
 Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser
 865 870 875 880
 Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr
 885 890 895
 Arg Asn Glu Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg

ES 2 929 579 T3

900					905					910					
His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	His	Ala	Asp	Ile	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ala
		915					920					925			
Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser
		930				935					940				
Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
945					950					955					960
Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu
				965					970					975	
Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg
			980					985					990		
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Pro
		995					1000					1005			
His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	
	1010					1015					1020				
Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	
	1025					1030					1035				
Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Arg	Arg	Gln	
	1040					1045					1050				
Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Trp	Gly	Ser	Ser	Gly	
	1055					1060					1065				
Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu	Ser	Asp	Thr	
	1070					1075					1080				
Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Asp	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	
	1085					1090					1095				
His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	
	1100					1105					1110				
Ser	Gly	Ser	Phe	Ile	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	
	1115					1120					1125				
Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly	Arg	Arg	Gln	Gly	
	1130					1135					1140				

ES 2 929 579 T3

Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser
1145						1150					1155			
Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg
1160						1165					1170			
Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
1175						1180					1185			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg
1190						1195					1200			
Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg
1205						1210					1215			
Gln	Thr	Arg	Lys	Asp	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser
1220						1225					1230			
Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1235						1240					1245			
His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Glu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Arg	His	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Arg
1265						1270					1275			
His	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn
1280						1285					1290			
His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
1295						1300					1305			
Pro	Gly	Phe	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala
1310						1315					1320			
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser
1325						1330					1335			
His	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro
1340						1345					1350			
Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser
1355						1360					1365			
Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg
1370						1375					1380			

Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Ser
1385						1390					1395			
Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His
1400						1405					1410			
Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg
1415						1420					1425			
Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Arg	Ser	Phe	Leu	Tyr
1430						1435					1440			
Gln	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Thr
1445						1450					1455			
Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala
1460						1465					1470			
Arg	Asn	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr
1475						1480					1485			
Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser
1490						1495					1500			
Tyr	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Tyr	His
1505						1510					1515			
His	Ser	His	Thr	Thr	Pro	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly
1520						1525					1530			
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Glu
1535						1540					1545			
Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu
1550						1555					1560			
Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln
1565						1570					1575			
Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser
1580						1585					1590			
Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
1595						1600					1605			
Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Ala	Arg
1610						1615					1620			

ES 2 929 579 T3

Glu 1625	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser 1630	Arg	Asn	Pro	Arg	Ser 1635	His	Gln	Glu
Asp 1640	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His 1645	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser 1650	Arg	Gln	Ser
Gly 1655	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr 1660	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln 1665	Ala	Ala	Ser
Ser 1670	Gln	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser 1675	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg 1680	His	Gly	Ser
Arg 1685	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp 1690	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser 1695	Gly	Thr	Gly
Arg 1700	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser	Val 1705	Val	Gly	Asp	Ser	Gly 1710	Asn	Arg	Gly
Ser 1715	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser 1720	Asp	Ser	Glu	Gly	His 1725	Ser	Glu	Glu
Ser 1730	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser 1735	Ala	His	Gly	Gln	Ala 1740	Gly	Pro	His
Gln 1745	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser 1750	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser 1755	Gly	Glu	Arg
Ser 1760	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe 1765	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser 1770	Thr	His	Glu
Gln 1775	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly 1780	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser 1785	Thr	Gly	Gly
Arg 1790	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu 1795	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser 1800	Ser	Arg	His
Ser 1805	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln 1810	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly 1815	His	Pro	Gly
Ser 1820	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln 1825	Gly	Ser	His	Tyr	Glu 1830	Gln	Ser	Val
Asp 1835	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly 1840	Ser	His	His	Ser	His 1845	Thr	Thr	Ser
Gln	Glu	Arg	Ser	Asp	Val	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser

ES 2 929 579 T3

1850		1855		1860
Val Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser				
1865		1870		1875
Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp				
1880		1885		1890
Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro				
1895		1900		1905
Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp				
1910		1915		1920
Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala				
1925		1930		1935
Ser Arg Asn His Leu Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly				
1940		1945		1950
Ser Arg His Pro Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly				
1955		1960		1965
His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu				
1970		1975		1980
Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg				
1985		1990		1995
Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Leu Gln Ser				
2000		2005		2010
Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser				
2015		2020		2025
Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln				
2030		2035		2040
Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser				
2045		2050		2055
Val Ser Ala Gln Gly Lys Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys				
2060		2065		2070
Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Gly				
2075		2080		2085

ES 2 929 579 T3

Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr
2090						2095					2100			
His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu
2120						2125					2130			
Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly
2135						2140					2145			
Arg	Gln	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His
2150						2155					2160			
Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp
2165						2170					2175			
Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Lys	Thr
2180						2185					2190			
Tyr	Asp	Lys	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser
2195						2200					2205			
His	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2210						2215					2220			
Leu	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Pro
2225						2230					2235			
Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser
2240						2245					2250			
Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His
2255						2260					2265			
Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg
2270						2275					2280			
Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser
2285						2290					2295			
Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly
2300						2305					2310			
Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu
2315						2320					2325			

ES 2 929 579 T3

Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His
2330						2335					2340			
Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser
2345						2350					2355			
Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly
2360						2365					2370			
His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln
2375						2380					2385			
Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg
2390						2395					2400			
Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val
2405						2410					2415			
Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr
2420						2425					2430			
Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	Gln	Ala	Arg	Asp
2435						2440					2445			
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His
2450						2455					2460			
Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr
2465						2470					2475			
Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser
2480						2485					2490			
His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser
2495						2500					2505			
Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser
2510						2515					2520			
Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser
2525						2530					2535			
Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln
2540						2545					2550			
Ser	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Trp	Gly	Ser	Ser	Phe	Ser
2555						2560					2565			

ES 2 929 579 T3

Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp
2570						2575					2580			
Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln
2585						2590					2595			
Leu	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg
2600						2605					2610			
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr
2615						2620					2625			
Arg	His	Thr	Gln	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His
2630						2635					2640			
Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His
2645						2650					2655			
Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly
2660						2665					2670			
Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Tyr	Ser
2675						2680					2685			
Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Asn	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp
2690						2695					2700			
Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	His	Gln	Gln
2705						2710					2715			
Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Thr	Ser	Gly
2720						2725					2730			
His	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser
2735						2740					2745			
Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln
2750						2755					2760			
Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala
2765						2770					2775			
Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser
2780						2785					2790			
Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Tyr	His	His	Glu	His	Ser	Val	Asp	Ser

ES 2 929 579 T3

2795		2800		2805
Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly	2810	2815	2820	
Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser	2825	2830	2835	
Arg Thr Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His	2840	2845	2850	
Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser	2855	2860	2865	
Arg His Ser Gln Ala Val Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg	2870	2875	2880	
Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu	2885	2890	2895	
Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg	2900	2905	2910	
Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Leu Arg Asp Gly Ser Arg	2915	2920	2925	
His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser	2930	2935	2940	
Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser	2945	2950	2955	
Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser	2960	2965	2970	
Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser	2975	2980	2985	
Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val	2990	2995	3000	
Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp	3005	3010	3015	
Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala	3020	3025	3030	

ES 2 929 579 T3

His Gly 3035	Gln Ala Gly Ser 3040	His Gln Gln Ser His 3045	Gln Glu Ser Ala
Arg Gly 3050	Arg Ser Gly Glu Thr 3055	Ser Gly His Ser 3060	Ser Phe Leu
Tyr Gln 3065	Val Ser Thr His 3070	Gln Ser Glu Ser 3075	His Gly Trp
Thr Gly 3080	Pro Ser Thr Arg 3085	Arg Gln Gly Ser 3090	His Glu Gln
Ala Gln 3095	Asp Ser Ser Arg 3100	Ser Ala Ser Gln Tyr 3105	Gly Gln Asp
Thr Ile 3110	Arg Gly His Pro 3115	Ser Ser Arg Gly 3120	Arg Gln Gly
Tyr His 3125	His Glu His Ser 3130	Asp Ser Ser Gly 3135	Ser Gly Ser
His His 3140	Ser His Thr Thr 3145	Gln Gly Arg Ser 3150	Ala Ser Arg
Gly Gln 3155	Ser Gly Ser Arg 3160	Ala Ser Arg Thr 3165	Arg Asn Glu
Glu Gln 3170	Ser Gly Asp Ser 3175	Arg His Ser Val 3180	Arg His His
Glu Ala 3185	Ser Thr His Ala 3190	Ile Ser Arg His 3195	Gln Ala Val
Gln Gly 3200	Gln Ser Glu Gly 3205	Arg Arg Ser Arg 3210	Gln Gly Ser
Ser Val 3215	Ser Gln Asp Ser 3220	Ser Glu Gly His 3225	Glu Asp Ser
Glu Arg 3230	Trp Ser Gly Ser 3235	Ser Arg Asn His 3240	Gly Ser Val
Gln Glu 3245	Gln Ser Arg His 3250	Ser Arg His Pro 3255	Ser His His
Glu Asp 3260	Arg Ala Gly His 3265	His Ser Ala Asp 3270	Ser Arg Gln

ES 2 929 579 T3

Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala
3275						3280					3285			
Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly
3290						3295					3300			
Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile
3305						3310					3315			
Pro	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Arg	His	Trp
3320						3325					3330			
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			
Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			
Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			

ES 2 929 579 T3

Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			
Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
3530						3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
3560						3565					3570			
Gly	Ser	Arg	His	Pro	Thr	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His
3575						3580					3585			
Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala
3590						3595					3600			
Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala
3605						3610					3615			
Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser
3620						3625					3630			
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser
3635						3640					3645			
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
3650						3655					3660			
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
3665						3670					3675			
Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln
3680						3685					3690			
Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
3695						3700					3705			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala
3710						3715					3720			
His	Gly	Arg	Ala	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg
3725						3730					3735			
His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu

ES 2 929 579 T3

3740		3745		3750
Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Arg Arg Gly Gly	3755	3760	3765	
Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His	3770	3775	3780	
Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp	3785	3790	3795	
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Glu Thr	3800	3805	3810	
Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser	3815	3820	3825	
Arg His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser	3830	3835	3840	
Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg	3845	3850	3855	
Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala Tyr Pro	3860	3865	3870	
Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His His	3875	3880	3885	
Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly	3890	3895	3900	
Ser Ser His Arg Asp Thr Ala Ser His Val Gln Ser Ser Pro Val	3905	3910	3915	
Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala Lys Glu His Gly His Phe Ser Ser	3920	3925	3930	
Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr His Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly	3935	3940	3945	
Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr	3950	3955	3960	
Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser	3965	3970	3975	

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His
3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe
3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp
4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu
4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln
4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu
4055 4060

<210> 3
<211> 4061
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu
115 120 125

5

10

ES 2 929 579 T3

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro
 130 135 140
 Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu
 145 150 155 160
 Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn
 165 170 175
 His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg
 180 185 190
 Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu
 195 200 205
 Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr
 210 215 220
 Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln
 225 230 235 240
 Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile
 245 250 255
 Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn
 260 265 270
 Arg Ser Arg His Glu Asn Thr Ser Gln Val Pro Leu Gln Glu Ser Arg
 275 280 285
 Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300
 Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320
 His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335
 Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350
 Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365
 Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380

ES 2 929 579 T3

Gly Ser Gly His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Arg Gly
 405 410 415
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Leu Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460
 Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640

ES 2 929 579 T3

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser
 705 710 715 720
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp
 725 730 735
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly
 740 745 750
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala
 755 760 765
 Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly
 770 775 780
 Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His
 785 790 795 800
 Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val
 805 810 815
 Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser
 820 825 830
 Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser
 835 840 845
 Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser
 850 855 860
 Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser
 865 870 875 880
 Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr

ES 2 929 579 T3

885										890					895				
Arg	Asn	Glu	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg				
			900					905					910						
His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	His	Ala	Asp	Ile	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ala				
		915					920					925							
Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser				
	930					935					940								
Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu				
945					950					955								960	
Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu				
				965					970					975					
Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg				
			980					985					990						
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Pro				
		995					1000					1005							
His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu					
	1010					1015					1020								
Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln					
	1025					1030					1035								
Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Arg	Arg	Gln					
	1040					1045					1050								
Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Trp	Gly	Ser	Ser	Gly					
	1055					1060					1065								
Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu	Ser	Asp	Thr					
	1070					1075					1080								
Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Asp	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser					
	1085					1090					1095								
His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg					
	1100					1105					1110								
Ser	Gly	Ser	Phe	Ile	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu					
	1115					1120					1125								

ES 2 929 579 T3

Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly	Arg	Arg	Gln	Gly
1130						1135					1140			
Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser
1145						1150					1155			
Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg
1160						1165					1170			
Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
1175						1180					1185			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg
1190						1195					1200			
Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg
1205						1210					1215			
Gln	Thr	Arg	Lys	Asp	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser
1220						1225					1230			
Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1235						1240					1245			
His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Glu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Arg	His	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Arg
1265						1270					1275			
His	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn
1280						1285					1290			
His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
1295						1300					1305			
Pro	Gly	Phe	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala
1310						1315					1320			
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser
1325						1330					1335			
His	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro
1340						1345					1350			
Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser
1355						1360					1365			

ES 2 929 579 T3

Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg
1370						1375					1380			
Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Ser
1385						1390					1395			
Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His
1400						1405					1410			
Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg
1415						1420					1425			
Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Arg	Ser	Phe	Leu	Tyr
1430						1435					1440			
Gln	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Thr
1445						1450					1455			
Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala
1460						1465					1470			
Arg	Asn	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr
1475						1480					1485			
Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser
1490						1495					1500			
Tyr	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Tyr	His
1505						1510					1515			
His	Ser	His	Thr	Thr	Pro	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly
1520						1525					1530			
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Glu
1535						1540					1545			
Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu
1550						1555					1560			
Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln
1565						1570					1575			
Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser
1580						1585					1590			
Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
1595						1600					1605			

Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Ala	Arg
	1610					1615					1620			
Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu
	1625					1630					1635			
Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser
	1640					1645					1650			
Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser
	1655					1660					1665			
Ser	Gln	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser
	1670					1675					1680			
Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly
	1685					1690					1695			
Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser	Val	Val	Gly	Asp	Ser	Gly	Asn	Arg	Gly
	1700					1705					1710			
Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu
	1715					1720					1725			
Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His
	1730					1735					1740			
Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg
	1745					1750					1755			
Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu
	1760					1765					1770			
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly
	1775					1780					1785			
Arg	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His
	1790					1795					1800			
Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly
	1805					1810					1815			
Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val
	1820					1825					1830			
Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser

ES 2 929 579 T3

1835	1840	1845
Gln Glu Arg Ser Asp Val Ser 1850	Arg Gly Gln Ser 1855	Gly Ser Arg Ser 1860
Val Ser Arg Gln Thr Arg Asn 1865	Glu Lys Gln Ser 1870	Gly Asp Gly Ser 1875
Arg His Ser Gly Ser Arg His 1880	His Glu Ala Ser 1885	Ser Arg Ala Asp 1890
Ser Ser Arg His Ser Gln Val 1895	Gly Gln Gly Gln 1900	Ser Ser Gly Pro 1905
Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly 1910	Ser Ser Val Ser 1915	Gln Asp Ser Asp 1920
Ser Gln Gly His Ser Glu Asp 1925	Ser Glu Arg Trp 1930	Ser Gly Ser Ala 1935
Ser Arg Asn His Leu Gly Ser 1940	Ala Trp Glu Gln 1945	Ser Arg Asp Gly 1950
Ser Arg His Pro Gly Ser His 1955	His Glu Asp Arg 1960	Ala Gly His Gly 1965
His Ser Ala Asp Ser Ser Arg 1970	Gln Ser Gly Thr 1975	Arg His Thr Glu 1980
Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala 1985	Ala Ser Ser His 1990	Glu Gln Ala Arg 1995
Ser Ser Ala Gly Glu Arg His 2000	Gly Ser His His 2005	Gln Leu Gln Ser 2010
Ala Asp Ser Ser Arg His Ser 2015	Gly Ile Gly His 2020	Gly Gln Ala Ser 2025
Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly 2030	His Arg Gly Tyr 2035	Ser Gly Ser Gln 2040
Ala Ser Asp Ser Glu Gly His 2045	Ser Glu Asp Ser 2050	Asp Thr Gln Ser 2055
Val Ser Ala Gln Gly Lys Ala 2060	Gly Pro His Gln 2065	Gln Ser His Lys 2070

Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
2075						2080					2085			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr
2090						2095					2100			
His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu
2120						2125					2130			
Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly
2135						2140					2145			
Arg	Gln	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His
2150						2155					2160			
Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp
2165						2170					2175			
Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Lys	Thr
2180						2185					2190			
Tyr	Asp	Lys	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser
2195						2200					2205			
His	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2210						2215					2220			
Leu	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Pro
2225						2230					2235			
Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser
2240						2245					2250			
Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His
2255						2260					2265			
Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg
2270						2275					2280			
Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser
2285						2290					2295			
Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly
2300						2305					2310			

ES 2 929 579 T3

Gln Ala	Ala Ser Ser His	Glu	Gln Ala Arg Ser Ser	Ala Gly Glu
2315		2320	2325	
Arg His	Gly Ser His His	Gln	Gln Ser Ala Asp Ser	Ser Arg His
2330		2335	2340	
Ser Gly	Ile Gly His Gly	Gln	Ala Ser Ser Ala Val	Arg Asp Ser
2345		2350	2355	
Gly His	Arg Gly Ser Ser	Gly	Ser Gln Ala Ser Asp	Ser Glu Gly
2360		2365	2370	
His Ser	Glu Asp Ser Asp	Thr	Gln Ser Val Ser Ala	His Gly Gln
2375		2380	2385	
Ala Gly	Pro His Gln Gln	Ser	His Gln Glu Ser Thr	Arg Gly Arg
2390		2395	2400	
Ser Ala	Gly Arg Ser Gly	Arg	Ser Gly Ser Phe Leu	Tyr Gln Val
2405		2410	2415	
Ser Thr	His Glu Gln Ser	Glu	Ser Ala His Gly Arg	Thr Gly Thr
2420		2425	2430	
Ser Thr	Gly Gly Arg Gln	Gly	Ser His His Lys Gln	Ala Arg Asp
2435		2440	2445	
Ser Ser	Arg His Ser Thr	Ser	Gln Glu Gly Gln Asp	Thr Ile His
2450		2455	2460	
Gly His	Pro Gly Ser Ser	Ser	Gly Gly Arg Gln Gly	Ser His Tyr
2465		2470	2475	
Glu Gln	Leu Val Asp Arg	Ser	Gly His Ser Gly Ser	His His Ser
2480		2485	2490	
His Thr	Thr Ser Gln Gly	Arg	Ser Asp Ala Ser His	Gly His Ser
2495		2500	2505	
Gly Ser	Arg Ser Ala Ser	Arg	Gln Thr Arg Asn Asp	Glu Gln Ser
2510		2515	2520	
Gly Asp	Gly Ser Arg His	Ser	Gly Ser Arg His His	Glu Ala Ser
2525		2530	2535	
Ser Arg	Ala Asp Ser Ser	Gly	His Ser Gln Val Gly	Gln Gly Gln
2540		2545	2550	

ES 2 929 579 T3

Ser	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Trp	Gly	Ser	Ser	Phe	Ser
2555						2560					2565			
Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp
2570						2575					2580			
Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln
2585						2590					2595			
Leu	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg
2600						2605					2610			
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr
2615						2620					2625			
Arg	His	Thr	Gln	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His
2630						2635					2640			
Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His
2645						2650					2655			
Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly
2660						2665					2670			
Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Tyr	Ser
2675						2680					2685			
Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Asn	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp
2690						2695					2700			
Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	His	Gln	Gln
2705						2710					2715			
Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Thr	Ser	Gly
2720						2725					2730			
His	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser
2735						2740					2745			
Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln
2750						2755					2760			
Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala
2765						2770					2775			
Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser

ES 2 929 579 T3

2780		2785		2790
Arg Gly 2795	Gly Arg Gln Gly	Tyr 2800	His His Glu His	Ser 2805 Val Asp Ser
Ser Gly 2810	His Ser Gly Ser	His 2815	His Ser His Thr	Thr 2820 Ser Gln Gly
Arg Ser 2825	Asp Ala Ser Arg	Gly 2830	Gln Ser Gly Ser	Arg 2835 Ser Ala Ser
Arg Thr 2840	Thr Arg Asn Glu	Glu 2845	Gln Ser Gly Asp	Gly 2850 Ser Arg His
Ser Gly 2855	Ser Arg His His	Glu 2860	Ala Ser Thr His	Ala 2865 Asp Ile Ser
Arg His 2870	Ser Gln Ala Val	Gln 2875	Gly Gln Ser Glu	Gly 2880 Ser Arg Arg
Ser Arg 2885	Arg Gln Gly Ser	Ser 2890	Val Ser Gln Asp	Ser 2895 Asp Ser Glu
Gly His 2900	Ser Glu Asp Ser	Glu 2905	Arg Trp Ser Gly	Ser 2910 Ala Ser Arg
Asn His 2915	His Gly Ser Ala	Gln 2920	Glu Gln Leu Arg	Asp 2925 Gly Ser Arg
His Pro 2930	Arg Ser His Gln	Glu 2935	Asp Arg Ala Gly	His 2940 Gly His Ser
Ala Asp 2945	Ser Ser Arg Gln	Ser 2950	Gly Thr Arg His	Thr 2955 Gln Thr Ser
Ser Gly 2960	Gly Gln Ala Ala	Ser 2965	Ser His Glu Gln	Ala 2970 Arg Ser Ser
Ala Gly 2975	Glu Arg His Gly	Ser 2980	His His Gln Gln	Ser 2985 Ala Asp Ser
Ser Arg 2990	His Ser Gly Ile	Gly 2995	His Gly Gln Ala	Ser 3000 Ser Ala Val
Arg Asp 3005	Ser Gly His Arg	Gly 3010	Tyr Ser Gly Ser	Gln 3015 Ala Ser Asp

ES 2 929 579 T3

Asn	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala
3020						3025					3030			
His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala
3035						3040					3045			
Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Thr	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu
3050						3055					3060			
Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp
3065						3070					3075			
Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln
3080						3085					3090			
Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Tyr	Gly	Gln	Asp
3095						3100					3105			
Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly
3110						3115					3120			
Tyr	His	His	Glu	His	Ser	Val	Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser
3125						3130					3135			
His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg
3140						3145					3150			
Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Thr	Thr	Arg	Asn	Glu
3155						3160					3165			
Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Val	Ser	Arg	His	His
3170						3175					3180			
Glu	Ala	Ser	Thr	His	Ala	Asp	Ile	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ala	Val
3185						3190					3195			
Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser
3200						3205					3210			
Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser
3215						3220					3225			
Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Val
3230						3235					3240			
Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His
3245						3250					3255			

ES 2 929 579 T3

Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Arg	Ser	Arg	Gln
3260						3265					3270			
Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala
3275						3280					3285			
Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly
3290						3295					3300			
Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile
3305						3310					3315			
Pro	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Arg	His	Trp
3320						3325					3330			
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			
Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			

ES 2 929 579 T3

Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			
Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
3530						3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
3560						3565					3570			
Gly	Ser	Arg	His	Pro	Thr	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His
3575						3580					3585			
Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala
3590						3595					3600			
Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala
3605						3610					3615			
Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser
3620						3625					3630			
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser
3635						3640					3645			
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
3650						3655					3660			
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
3665						3670					3675			
Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln
3680						3685					3690			
Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
3695						3700					3705			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala
3710						3715					3720			
His	Gly	Arg	Ala	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg

ES 2 929 579 T3

3725		3730		3735
His Glu Gln Ala Arg Asp Ser	Ser Arg His Ser Ala	Ser Gln Glu		
3740	3745	3750		
Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly	His Pro Gly Ser Arg	Arg Gly Gly		
3755	3760	3765		
Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu	Gln Ser Val Asp Arg	Ser Gly His		
3770	3775	3780		
Ser Gly Ser His His Ser His	Thr Thr Ser Gln Gly	Arg Ser Asp		
3785	3790	3795		
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly	Ser Arg Ser Ala Ser	Arg Glu Thr		
3800	3805	3810		
Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly	Asp Gly Ser Arg His	Ser Gly Ser		
3815	3820	3825		
Arg His His Glu Ala Ser Thr	Gln Ala Asp Ser Ser	Arg His Ser		
3830	3835	3840		
Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser	Ala Gly Ser Arg Arg	Ser Arg Arg		
3845	3850	3855		
Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln	Asp Ser Asp Ser Glu	Ala Tyr Pro		
3860	3865	3870		
Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser	Glu Ser Ala Ser Arg	Asn His His		
3875	3880	3885		
Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser	Arg Asp Gly Ser Arg	His Pro Gly		
3890	3895	3900		
Ser Ser His Arg Asp Thr Ala	Ser His Val Gln Ser	Ser Pro Val		
3905	3910	3915		
Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala	Lys Glu His Gly His	Phe Ser Ser		
3920	3925	3930		
Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr	His Ser Gly Ile Gln	Ser Arg Gly		
3935	3940	3945		
Ser Pro His Ser Ser Ser Ser	Tyr His Tyr Gln Ser	Glu Gly Thr		
3950	3955	3960		

Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser
3965 3970 3975

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His
3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe
3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp
4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu
4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln
4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu
4055 4060

<210> 4
<211> 4061
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
100 105 110

5

10

ES 2 929 579 T3

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu
 115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn
 165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg
 180 185 190

Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu
 195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr
 210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln
 225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile
 245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn
 260 265 270

Arg Ser Arg His Glu Asn Thr Ser Gln Val Pro Leu Gln Glu Ser Arg
 275 280 285

Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320

His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335

Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350

Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365

ES 2 929 579 T3

Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380
 Gly Ser Gly His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Arg Gly
 405 410 415
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Leu Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460
 Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620

ES 2 929 579 T3

Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser
 705 710 715 720
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp
 725 730 735
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly
 740 745 750
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala
 755 760 765
 Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly
 770 775 780
 Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His
 785 790 795 800
 Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val
 805 810 815
 Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser
 820 825 830
 Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser
 835 840 845
 Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser
 850 855 860
 Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser

ES 2 929 579 T3

865					870					875						880
Asp	Ala	Ser	Arg	Gly 885	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg 890	Ser	Ala	Ser	Arg	Thr 895	Thr	
Arg	Asn	Glu	Glu 900	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly 905	Ser	Arg	His	Ser	Gly 910	Ser	Arg	
His	His	Glu 915	Ala	Ser	Ser	His	Ala 920	Asp	Ile	Ser	Arg	His 925	Ser	Gln	Ala	
Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly 935	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg 940	Arg	Gln	Gly	Ser	
Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser 950	Asp	Ser	Glu	Gly	His 955	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu 960	
Arg	Trp	Ser	Gly	Ser 965	Ala	Ser	Arg	Asn	His 970	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu 975	
Gln	Ser	Arg	His 980	Gly	Ser	Arg	His	Pro 985	Arg	Ser	His	His	Glu 990	Asp	Arg	
Ala	Gly	His 995	Gly	His	Ser	Ala	Asp 1000	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly 1005	Thr	Pro	
His	Ala 1010	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly 1015	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser 1020	Ser	His	Glu		
Gln	Ala 1025	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly 1030	Glu	Arg	His	Gly	Ser 1035	Arg	His	Gln		
Gln	Ser 1040	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg 1045	His	Ser	Gly	Ile	Pro 1050	Arg	Arg	Gln		
Ala	Ser 1055	Ser	Ala	Val	Arg	Asp 1060	Ser	Gly	His	Trp	Gly 1065	Ser	Ser	Gly		
Ser	Gln 1070	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu 1075	Gly	His	Ser	Glu	Glu 1080	Ser	Asp	Thr		
Gln	Ser 1085	Val	Ser	Gly	His	Gly 1090	Gln	Asp	Gly	Pro	His 1095	Gln	Gln	Ser		
His	Gln 1100	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp 1105	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg 1110	Ser	Gly	Arg		

ES 2 929 579 T3

Ser	Gly	Ser	Phe	Ile	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu
1115						1120					1125			
Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly	Arg	Arg	Gln	Gly
1130						1135					1140			
Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser
1145						1150					1155			
Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg
1160						1165					1170			
Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
1175						1180					1185			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg
1190						1195					1200			
Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg
1205						1210					1215			
Gln	Thr	Arg	Lys	Asp	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser
1220						1225					1230			
Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1235						1240					1245			
His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Glu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Arg	His	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Arg
1265						1270					1275			
His	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn
1280						1285					1290			
His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
1295						1300					1305			
Pro	Gly	Phe	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala
1310						1315					1320			
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser
1325						1330					1335			
His	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro
1340						1345					1350			

ES 2 929 579 T3

Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser
1355						1360					1365			
Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg
1370						1375					1380			
Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Ser
1385						1390					1395			
Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His
1400						1405					1410			
Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg
1415						1420					1425			
Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Arg	Ser	Phe	Leu	Tyr
1430						1435					1440			
Gln	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Thr
1445						1450					1455			
Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala
1460						1465					1470			
Arg	Asn	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr
1475						1480					1485			
Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser
1490						1495					1500			
Tyr	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Tyr	His
1505						1510					1515			
His	Ser	His	Thr	Thr	Pro	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly
1520						1525					1530			
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Glu
1535						1540					1545			
Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu
1550						1555					1560			
Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln
1565						1570					1575			
Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser
1580						1585					1590			

Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
1595						1600					1605			
Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Ala	Arg
1610						1615					1620			
Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu
1625						1630					1635			
Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser
1640						1645					1650			
Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser
1655						1660					1665			
Ser	Gln	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser
1670						1675					1680			
Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly
1685						1690					1695			
Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser	Val	Val	Gly	Asp	Ser	Gly	Asn	Arg	Gly
1700						1705					1710			
Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu
1715						1720					1725			
Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His
1730						1735					1740			
Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg
1745						1750					1755			
Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu
1760						1765					1770			
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly
1775						1780					1785			
Arg	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His
1790						1795					1800			
Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly
1805						1810					1815			
Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val

ES 2 929 579 T3

1820		1825		1830
Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser	1835	1840	1845	
Gln Glu Arg Ser Asp Val Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser	1850	1855	1860	
Val Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser	1865	1870	1875	
Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp	1880	1885	1890	
Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro	1895	1900	1905	
Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp	1910	1915	1920	
Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala	1925	1930	1935	
Ser Arg Asn His Leu Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly	1940	1945	1950	
Ser Arg His Pro Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly	1955	1960	1965	
His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu	1970	1975	1980	
Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg	1985	1990	1995	
Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Leu Gln Ser	2000	2005	2010	
Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser	2015	2020	2025	
Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln	2030	2035	2040	
Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser	2045	2050	2055	

ES 2 929 579 T3

Val	Ser	Ala	Gln	Gly	Lys	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys
2060						2065					2070			
Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
2075						2080					2085			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr
2090						2095					2100			
His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu
2120						2125					2130			
Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly
2135						2140					2145			
Arg	Gln	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His
2150						2155					2160			
Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp
2165						2170					2175			
Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Lys	Thr
2180						2185					2190			
Tyr	Asp	Lys	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser
2195						2200					2205			
His	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2210						2215					2220			
Leu	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Pro
2225						2230					2235			
Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser
2240						2245					2250			
Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His
2255						2260					2265			
Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg
2270						2275					2280			
Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser
2285						2290					2295			

ES 2 929 579 T3

Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly
2300						2305					2310			
Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu
2315						2320					2325			
Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His
2330						2335					2340			
Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser
2345						2350					2355			
Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly
2360						2365					2370			
His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln
2375						2380					2385			
Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg
2390						2395					2400			
Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val
2405						2410					2415			
Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr
2420						2425					2430			
Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	Gln	Ala	Arg	Asp
2435						2440					2445			
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His
2450						2455					2460			
Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr
2465						2470					2475			
Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser
2480						2485					2490			
His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser
2495						2500					2505			
Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser
2510						2515					2520			
Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser
2525						2530					2535			

Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln
2540						2545					2550			
Ser	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Trp	Gly	Ser	Ser	Phe	Ser
2555						2560					2565			
Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp
2570						2575					2580			
Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln
2585						2590					2595			
Leu	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg
2600						2605					2610			
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr
2615						2620					2625			
Arg	His	Thr	Gln	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His
2630						2635					2640			
Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His
2645						2650					2655			
Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly
2660						2665					2670			
Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Tyr	Ser
2675						2680					2685			
Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Asn	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp
2690						2695					2700			
Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	His	Gln	Gln
2705						2710					2715			
Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Thr	Ser	Gly
2720						2725					2730			
His	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser
2735						2740					2745			
Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln
2750						2755					2760			
Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala

ES 2 929 579 T3

2765	2770	2775
Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser 2780 2785 2790		
Arg Gly Gly Arg Gln Gly Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser 2795 2800 2805		
Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly 2810 2815 2820		
Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser 2825 2830 2835		
Arg Thr Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His 2840 2845 2850		
Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser 2855 2860 2865		
Arg His Ser Gln Ala Val Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg 2870 2875 2880		
Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu 2885 2890 2895		
Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg 2900 2905 2910		
Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Leu Arg Asp Gly Ser Arg 2915 2920 2925		
His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser 2930 2935 2940		
Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser 2945 2950 2955		
Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser 2960 2965 2970		
Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser 2975 2980 2985		
Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val 2990 2995 3000		

ES 2 929 579 T3

Arg Asp 3005	Ser Gly His Arg Gly 3010	Tyr Ser Gly Ser Gln 3015	Ala Ser Asp
Asn Glu 3020	Gly His Ser Glu Asp 3025	Ser Asp Thr Gln Ser 3030	Val Ser Ala
His Gly 3035	Gln Ala Gly Ser His 3040	Gln Gln Ser His Gln 3045	Glu Ser Ala
Arg Gly 3050	Arg Ser Gly Glu Thr 3055	Ser Gly His Ser Gly 3060	Ser Phe Leu
Tyr Gln 3065	Val Ser Thr His Glu 3070	Gln Ser Glu Ser Ser 3075	His Gly Trp
Thr Gly 3080	Pro Ser Thr Arg Gly 3085	Arg Gln Gly Ser Arg 3090	His Glu Gln
Ala Gln 3095	Asp Ser Ser Arg His 3100	Ser Ala Ser Gln Tyr 3105	Gly Gln Asp
Thr Ile 3110	Arg Gly His Pro Gly 3115	Ser Ser Arg Gly Gly 3120	Arg Gln Gly
Tyr His 3125	His Glu His Ser Val 3130	Asp Ser Ser Gly His 3135	Ser Gly Ser
His His 3140	Ser His Thr Thr Ser 3145	Gln Gly Arg Ser Asp 3150	Ala Ser Arg
Gly Gln 3155	Ser Gly Ser Arg Ser 3160	Ala Ser Arg Thr Thr 3165	Arg Asn Glu
Glu Gln 3170	Ser Gly Asp Ser Ser 3175	Arg His Ser Val Ser 3180	Arg His His
Glu Ala 3185	Ser Thr His Ala Asp 3190	Ile Ser Arg His Ser 3195	Gln Ala Val
Gln Gly 3200	Gln Ser Glu Gly Ser 3205	Arg Arg Ser Arg Arg 3210	Gln Gly Ser
Ser Val 3215	Ser Gln Asp Ser Asp 3220	Ser Glu Gly His Ser 3225	Glu Asp Ser
Glu Arg 3230	Trp Ser Gly Ser Ala 3235	Ser Arg Asn His Arg 3240	Gly Ser Val

ES 2 929 579 T3

Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His
3245						3250					3255			
Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Arg	Ser	Arg	Gln
3260						3265					3270			
Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala
3275						3280					3285			
Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly
3290						3295					3300			
Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile
3305						3310					3315			
Pro	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Arg	His	Trp
3320						3325					3330			
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			
Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			

ES 2 929 579 T3

Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			
Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			
Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
3530						3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
3560						3565					3570			
Gly	Ser	Arg	His	Pro	Thr	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His
3575						3580					3585			
Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala
3590						3595					3600			
Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala
3605						3610					3615			
Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser
3620						3625					3630			
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser
3635						3640					3645			
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
3650						3655					3660			
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
3665						3670					3675			
Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln
3680						3685					3690			
Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
3695						3700					3705			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala

ES 2 929 579 T3

3710		3715		3720
His Gly Arg Ala Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg				
3725		3730		3735
His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu				
3740		3745		3750
Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Arg Arg Gly Gly				
3755		3760		3765
Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His				
3770		3775		3780
Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp				
3785		3790		3795
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Glu Thr				
3800		3805		3810
Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser				
3815		3820		3825
Arg His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser				
3830		3835		3840
Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg				
3845		3850		3855
Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala Tyr Pro				
3860		3865		3870
Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His His				
3875		3880		3885
Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly				
3890		3895		3900
Ser Ser His Arg Asp Thr Ala Ser His Val Gln Ser Ser Pro Val				
3905		3910		3915
Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala Lys Glu His Gly His Phe Ser Ser				
3920		3925		3930
Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr His Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly				
3935		3940		3945

ES 2 929 579 T3

Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr
 3950 3955 3960

Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser
 3965 3970 3975

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His
 3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe
 3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp
 4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu
 4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln
 4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu
 4055 4060

<210> 5
 <211> 4061
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 5

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
 1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro
 35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
 50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile
 85 90 95

ES 2 929 579 T3

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
 100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu
 115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn
 165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg
 180 185 190

Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu
 195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr
 210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln
 225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile
 245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn
 260 265 270

Arg Ser Arg His Glu Asn Thr Ser Gln Val Pro Leu Gln Glu Ser Arg
 275 280 285

Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320

His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335

Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350

ES 2 929 579 T3

Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365
 Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380
 Gly Ser Gly His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Arg Gly
 405 410 415
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Leu Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460
 Ser Gly Ser Ser Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605

ES 2 929 579 T3

Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser
 705 710 715 720
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp
 725 730 735
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly
 740 745 750
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala
 755 760 765
 Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly
 770 775 780
 Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His
 785 790 795 800
 Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val
 805 810 815
 Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser
 820 825 830
 Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser
 835 840 845
 Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser

ES 2 929 579 T3

850		855		860
Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser				
865		870		880
Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr				
	885		890	895
Arg Asn Glu Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg				
	900		905	910
His His Glu Ala Ser Ser His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala				
	915		920	925
Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser				
	930		935	940
Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu				
945		950		955
Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu				
	965		970	975
Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg				
	980		985	990
Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Pro				
	995		1000	1005
His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu				
	1010		1015	1020
Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln				
	1025		1030	1035
Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Pro Arg Arg Gln				
	1040		1045	1050
Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser Ser Gly				
	1055		1060	1065
Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr				
	1070		1075	1080
Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser				
	1085		1090	1095

ES 2 929 579 T3

His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg
1100						1105					1110			
Ser	Gly	Ser	Phe	Ile	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu
1115						1120					1125			
Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly	Arg	Arg	Gln	Gly
1130						1135					1140			
Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser
1145						1150					1155			
Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg
1160						1165					1170			
Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
1175						1180					1185			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg
1190						1195					1200			
Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg
1205						1210					1215			
Gln	Thr	Arg	Lys	Asp	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser
1220						1225					1230			
Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1235						1240					1245			
His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Glu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Arg	His	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Arg
1265						1270					1275			
His	Ser	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn
1280						1285					1290			
His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
1295						1300					1305			
Pro	Gly	Phe	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala
1310						1315					1320			
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser
1325						1330					1335			

ES 2 929 579 T3

His Gly	Gln Ala Val	Ser Ser	His Glu Gln Ala	Arg	Ser Ser Pro
1340		1345		1350	
Gly Glu	Arg His Gly	Ser Arg	His Gln Gln Ser	Ala	Asp Ser Ser
1355		1360		1365	
Arg His	Ser Gly Ile Gly	His	Arg Gln Ala Ser	Ser	Ala Val Arg
1370		1375		1380	
Asp Ser	Gly His Arg Gly	Ser	Ser Gly Ser Gln Val	Thr Asn Ser	
1385		1390		1395	
Glu Gly	His Ser Glu Asp	Ser	Asp Thr Gln Ser Val	Ser Ala His	
1400		1405		1410	
Gly Gln	Ala Gly Pro His	Gln	Gln Ser His Lys Glu	Ser Ala Arg	
1415		1420		1425	
Gly Gln	Ser Gly Glu Ser	Ser	Gly Arg Ser Arg Ser	Phe Leu Tyr	
1430		1435		1440	
Gln Val	Ser Ser His Glu Gln	Ser Glu Ser Thr His	Gly Gln Thr		
1445		1450		1455	
Ala Pro	Ser Thr Gly Gly Arg	Gln Gly Ser Arg His	Glu Gln Ala		
1460		1465		1470	
Arg Asn	Ser Ser Arg His Ser	Ala Ser Gln Asp Gly	Gln Asp Thr		
1475		1480		1485	
Ile Arg	Gly His Pro Gly Ser	Ser Arg Gly Gly Arg	Gln Gly Ser		
1490		1495		1500	
Tyr His	Glu Gln Ser Val Asp	Arg Ser Gly His Ser	Gly Tyr His		
1505		1510		1515	
His Ser	His Thr Thr Pro Gln	Gly Arg Ser Asp Ala	Ser His Gly		
1520		1525		1530	
Gln Ser	Gly Pro Arg Ser Ala	Ser Arg Gln Thr Arg	Asn Glu Glu		
1535		1540		1545	
Gln Ser	Gly Asp Gly Ser Arg	His Ser Gly Ser Arg	His His Glu		
1550		1555		1560	
Pro Ser	Thr Arg Ala Gly Ser	Ser Arg His Ser Gln	Val Gly Gln		
1565		1570		1575	

Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Lys	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser
1580						1585					1590			
Val	Ser	Gln	Asp	Arg	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
1595						1600					1605			
Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Ala	Arg
1610						1615					1620			
Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu
1625						1630					1635			
Asp	Arg	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser
1640						1645					1650			
Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser
1655						1660					1665			
Ser	Gln	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser
1670						1675					1680			
Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly
1685						1690					1695			
Arg	Arg	Gln	Asp	Ser	Ser	Val	Val	Gly	Asp	Ser	Gly	Asn	Arg	Gly
1700						1705					1710			
Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu
1715						1720					1725			
Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His
1730						1735					1740			
Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg
1745						1750					1755			
Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu
1760						1765					1770			
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly
1775						1780					1785			
Arg	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His
1790						1795					1800			
Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly

ES 2 929 579 T3

1805		1810		1815
Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Ser Val 1820 1825 1830				
Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser 1835 1840 1845				
Gln Glu Arg Ser Asp Val Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser 1850 1855 1860				
Val Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser 1865 1870 1875				
Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp 1880 1885 1890				
Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro 1895 1900 1905				
Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp 1910 1915 1920				
Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala 1925 1930 1935				
Ser Arg Asn His Leu Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly 1940 1945 1950				
Ser Arg His Pro Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly 1955 1960 1965				
His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu 1970 1975 1980				
Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg 1985 1990 1995				
Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Leu Gln Ser 2000 2005 2010				
Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser 2015 2020 2025				
Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln 2030 2035 2040				

ES 2 929 579 T3

Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
2045						2050					2055			
Val	Ser	Ala	Gln	Gly	Lys	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Lys
2060						2065					2070			
Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly
2075						2080					2085			
Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr
2090						2095					2100			
His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu
2120						2125					2130			
Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly
2135						2140					2145			
Arg	Gln	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His
2150						2155					2160			
Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp
2165						2170					2175			
Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Lys	Thr
2180						2185					2190			
Tyr	Asp	Lys	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser
2195						2200					2205			
His	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2210						2215					2220			
Leu	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Pro
2225						2230					2235			
Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser
2240						2245					2250			
Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His
2255						2260					2265			
Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg
2270						2275					2280			

ES 2 929 579 T3

Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser
2285						2290					2295			
Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly
2300						2305					2310			
Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu
2315						2320					2325			
Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His
2330						2335					2340			
Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser
2345						2350					2355			
Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly
2360						2365					2370			
His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln
2375						2380					2385			
Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg
2390						2395					2400			
Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val
2405						2410					2415			
Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr
2420						2425					2430			
Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	Gln	Ala	Arg	Asp
2435						2440					2445			
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His
2450						2455					2460			
Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr
2465						2470					2475			
Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser
2480						2485					2490			
His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser
2495						2500					2505			
Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser
2510						2515					2520			

ES 2 929 579 T3

Gly Asp 2525	Gly Ser Arg His 2530	Ser Gly Ser Arg His 2535	Glu Ala Ser
Ser Arg 2540	Ala Asp Ser Ser 2545	His Ser Gln Val 2550	Gln Gly Gln
Ser Glu 2555	Gly Pro Arg Thr 2560	Arg Asn Trp Gly 2565	Ser Phe Ser
Gln Asp 2570	Ser Asp Ser Gln 2575	His Ser Glu Asp 2580	Glu Arg Trp
Ser Gly 2585	Ser Ala Ser Arg 2590	His His Gly Ser 2595	Gln Glu Gln
Leu Arg 2600	Asp Gly Ser Arg 2605	Pro Arg Ser His 2610	Glu Asp Arg
Ala Gly 2615	His Gly His Ser 2620	Asp Ser Ser Arg 2625	Ser Gly Thr
Arg His 2630	Thr Gln Thr Ser 2635	Gly Gly Gln Ala 2640	Ser Ser His
Glu Gln 2645	Ala Arg Ser Ser 2650	Gly Glu Arg His 2655	Ser His His
Gln Gln 2660	Ser Ala Asp Ser 2665	Arg His Ser Gly 2670	Gly His Gly
Gln Ala 2675	Ser Ser Ala Val 2680	Asp Ser Gly His 2685	Gly Tyr Ser
Gly Ser 2690	Gln Ala Ser Asp 2695	Glu Gly His Ser 2700	Asp Ser Asp
Thr Gln 2705	Ser Val Ser Ala 2710	Gly Gln Ala Gly 2715	His Gln Gln
Ser His 2720	Gln Glu Ser Ala 2725	Gly Arg Ser Gly 2730	Thr Ser Gly
His Ser 2735	Gly Ser Phe Leu 2740	Gln Val Ser Thr 2745	Glu Gln Ser
Glu Ser	Ser His Gly Trp Thr	Gly Pro Ser Thr Arg	Gly Arg Gln

ES 2 929 579 T3

2750		2755		2760
Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala				
2765		2770		2775
Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser				
2780		2785		2790
Arg Gly Gly Arg Gln Gly Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser				
2795		2800		2805
Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly				
2810		2815		2820
Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser				
2825		2830		2835
Arg Thr Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His				
2840		2845		2850
Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser				
2855		2860		2865
Arg His Ser Gln Ala Val Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg				
2870		2875		2880
Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu				
2885		2890		2895
Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg				
2900		2905		2910
Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Leu Arg Asp Gly Ser Arg				
2915		2920		2925
His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser				
2930		2935		2940
Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser				
2945		2950		2955
Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser				
2960		2965		2970
Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser				
2975		2980		2985

ES 2 929 579 T3

Ser Arg	His Ser Gly Ile Gly	His Gly Gln Ala Ser	Ser Ala Val
2990	2995	3000	
Arg Asp	Ser Gly His Arg Gly	Tyr Ser Gly Ser Gln	Ala Ser Asp
3005	3010	3015	
Asn Glu	Gly His Ser Glu Asp	Ser Asp Thr Gln Ser	Val Ser Ala
3020	3025	3030	
His Gly	Gln Ala Gly Ser His	Gln Gln Ser His Gln	Glu Ser Ala
3035	3040	3045	
Arg Gly	Arg Ser Gly Glu Thr	Ser Gly His Ser Gly	Ser Phe Leu
3050	3055	3060	
Tyr Gln	Val Ser Thr His Glu	Gln Ser Glu Ser Ser	His Gly Trp
3065	3070	3075	
Thr Gly	Pro Ser Thr Arg Gly	Arg Gln Gly Ser Arg	His Glu Gln
3080	3085	3090	
Ala Gln	Asp Ser Ser Arg His	Ser Ala Ser Gln Tyr	Gly Gln Asp
3095	3100	3105	
Thr Ile	Arg Gly His Pro Gly	Ser Ser Arg Gly Gly	Arg Gln Gly
3110	3115	3120	
Tyr His	His Glu His Ser Val	Asp Ser Ser Gly His	Ser Gly Ser
3125	3130	3135	
His His	Ser His Thr Thr Ser	Gln Gly Arg Ser Asp	Ala Ser Arg
3140	3145	3150	
Gly Gln	Ser Gly Ser Arg Ser	Ala Ser Arg Thr Thr	Arg Asn Glu
3155	3160	3165	
Glu Gln	Ser Gly Asp Ser Ser	Arg His Ser Val Ser	Arg His His
3170	3175	3180	
Glu Ala	Ser Thr His Ala Asp	Ile Ser Arg His Ser	Gln Ala Val
3185	3190	3195	
Gln Gly	Gln Ser Glu Gly Ser	Arg Arg Ser Arg Arg	Gln Gly Ser
3200	3205	3210	
Ser Val	Ser Gln Asp Ser Asp	Ser Glu Gly His Ser	Glu Asp Ser
3215	3220	3225	

ES 2 929 579 T3

Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Val
3230						3235					3240			
Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His
3245						3250					3255			
Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Arg	Ser	Arg	Gln
3260						3265					3270			
Ser	Gly	Thr	Arg	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala
3275						3280					3285			
Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly
3290						3295					3300			
Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile
3305						3310					3315			
Pro	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Arg	His	Trp
3320						3325					3330			
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			

ES 2 929 579 T3

Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			
Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			
Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
3530						3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
3560						3565					3570			
Gly	Ser	Arg	His	Pro	Thr	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His
3575						3580					3585			
Gly	His	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala
3590						3595					3600			
Glu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala
3605						3610					3615			
Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser
3620						3625					3630			
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser
3635						3640					3645			
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
3650						3655					3660			
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser
3665						3670					3675			
Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln
3680						3685					3690			
Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly

ES 2 929 579 T3

3695	3700	3705
Ser Phe Leu Tyr Gln Val	Ser Thr His Glu Gln	Ser Glu Ser Ala
3710	3715	3720
His Gly Arg Ala Gly Pro	Ser Thr Gly Gly Arg	Gln Gly Ser Arg
3725	3730	3735
His Glu Gln Ala Arg Asp	Ser Ser Arg His Ser	Ala Ser Gln Glu
3740	3745	3750
Gly Gln Asp Thr Ile Arg	Gly His Pro Gly Ser	Arg Arg Gly Gly
3755	3760	3765
Arg Gln Gly Ser Tyr His	Glu Gln Ser Val Asp	Arg Ser Gly His
3770	3775	3780
Ser Gly Ser His His Ser	His Thr Thr Ser Gln	Gly Arg Ser Asp
3785	3790	3795
Ala Ser His Gly Gln Ser	Gly Ser Arg Ser Ala	Ser Arg Glu Thr
3800	3805	3810
Arg Asn Glu Glu Gln Ser	Gly Asp Gly Ser Arg	His Ser Gly Ser
3815	3820	3825
Arg His His Glu Ala Ser	Thr Gln Ala Asp Ser	Ser Arg His Ser
3830	3835	3840
Gln Ser Gly Gln Gly Glu	Ser Ala Gly Ser Arg	Arg Ser Arg Arg
3845	3850	3855
Gln Gly Ser Ser Val Ser	Gln Asp Ser Asp Ser	Glu Ala Tyr Pro
3860	3865	3870
Glu Asp Ser Glu Arg Arg	Ser Glu Ser Ala Ser	Arg Asn His His
3875	3880	3885
Gly Ser Ser Arg Glu Gln	Ser Arg Asp Gly Ser	Arg His Pro Gly
3890	3895	3900
Ser Ser His Arg Asp Thr	Ala Ser His Val Gln	Ser Ser Pro Val
3905	3910	3915
Gln Ser Asp Ser Ser Thr	Ala Lys Glu His Gly	His Phe Ser Ser
3920	3925	3930

Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr His Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly
 3935 3940 3945

Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr
 3950 3955 3960

Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser
 3965 3970 3975

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His
 3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe
 3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp
 4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu
 4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln
 4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu
 4055 4060

<210> 6
 <211> 554
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 6

Met Ser Ala Leu Leu Glu Ser Ile Thr Ser Met Ile Glu Ile Phe Gln
 1 5 10 15

Gln Tyr Ser Thr Ser Asp Lys Glu Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Gly Gln Leu Gln Ala Val Leu Lys Asn Pro
 35 40 45

Asp Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met Gln Met Leu Asp Val Asp
 50 55 60

His Asp Asp Lys Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Leu Leu Leu Val Leu Lys
 65 70 75 80

ES 2 929 579 T3

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

Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly
340 345 350

Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala
355 360 365

Ala Asp Ala Ser Arg Arg Thr Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ala Ser Ala
370 375 380

Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser
385 390 395 400

Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser
405 410 415

Asp Ser Glu Gly Gln Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala
420 425 430

His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg
435 440 445

Gly Gln Tyr Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Gln
450 455 460

Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gly His Gln His Glu
465 470 475 480

Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro
485 490 495

Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly
500 505 510

Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn
515 520 525

Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser
530 535 540

Val Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln
545 550

<210> 7
<211> 336
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 7

ES 2 929 579 T3

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

ES 2 929 579 T3

Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser
260 265 270

Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Ala Gln Arg Gly
275 280 285

Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly
290 295 300

Val Gln Gly Ala Ala Ala Ser Gly Gln Gly Gly Tyr Glu Ser Ile Phe
305 310 315 320

Thr Ala Lys His Leu Asp Phe Asn Gln Ser His Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
325 330 335

<210> 8
<211> 250
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 8

Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly
20 25 30

Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu
35 40 45

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln
50 55 60

Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln
65 70 75 80

Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu
85 90 95

His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Gly His Gln His
100 105 110

Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His
115 120 125

Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly
130 135 140

5

10

ES 2 929 579 T3

His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg
 145 150 155 160

Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro
 165 170 175

Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp
 180 185 190

Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser
 195 200 205

Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu
 210 215 220

Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser
 225 230 235 240

Ser Ser Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala
 245 250

<210> 9
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 9

5

Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly
 20 25 30

Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu
 35 40 45

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln
 50 55 60

Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln
 65 70 75 80

Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr
 85 90 95

Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln
 100 105 110

10

His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln
115 120 125

His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln
130 135 140

Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp
145 150 155 160

Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His
165 170 175

Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg
180 185 190

Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg
195 200 205

Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser
210 215 220

Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg
225 230 235 240

Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala
245 250 255

<210> 10
<211> 4838
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 10

Met Ser Ala Leu Leu Glu Ser Ile Thr Ser Met Ile Glu Ile Phe Gln
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Thr Ser Asp Lys Glu Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu
20 25 30

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

Gln Leu Leu Asp Asp Tyr Pro Lys Cys Phe Ile Val Gly Ala Asp Asn
50 55 60

Val Gly Ser Lys Gln Met Gln Gln Ile Arg Met Ser Leu Arg Gly Lys
65 70 75 80

ES 2 929 579 T3

Ala Val Val Leu Met Gly Lys Lys Thr Met Met Arg Lys Ala Ile Arg
85 90 95

Gly His Leu Glu Asn Asn Pro Ala Leu Glu Lys Leu Leu Pro His Ile
100 105 110

Arg Gly Asn Val Gly Phe Val Phe Thr Lys Glu Asp Leu Thr Glu Ile
115 120 125

Arg Ala Met Leu Leu Ala Asn Lys Val Pro Ala Ala Ala Arg Val Gly
130 135 140

Ala Ile Ala Pro Cys Glu Val Thr Met Pro Ala Gln Asn Thr Gly Leu
145 150 155 160

Gly Pro Glu Lys Ile Ser Phe Phe Gln Ala Leu Gly Ile Thr Thr Arg
165 170 175

Ile Ser Arg Gly Thr Ile Glu Ile Leu Ser Asp Val Gln Leu Ile Lys
180 185 190

Thr Gly Asp Lys Val Gly Val Ser Glu Ala Thr Leu Leu Asn Met Leu
195 200 205

Asn Ile Ser Pro Ser Ser Phe Gly Leu Ile Ile Gln Gln Val Phe Asp
210 215 220

Asn Gly Ser Ile Tyr Asn Pro Glu Val Leu Asp Ile Thr Glu Gln Ala
225 230 235 240

Leu His Ser Arg Phe Leu Glu Gly Val His Asn Val Ala Ser Val Cys
245 250 255

Leu Gln Ile Gly Tyr Leu Thr Val Asp Ser Val Leu His Ser Phe Ile
260 265 270

Asn Gly Tyr Lys Arg Val Leu Ala Leu Ser Val Glu Thr Glu Tyr Thr
275 280 285

Phe Pro Leu Ala Glu Lys Val Lys Ala Phe Leu Ala Asn Pro Ser Ala
290 295 300

Phe Ala Thr Ala Ala Ile Thr Ala Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Pro
305 310 315 320

Ala Lys Pro Glu Asn Pro Asp Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met

ES 2 929 579 T3

				325						330					335				
Gln	Met	Leu	Asp	Val	Asp	His	Asp	Asp	Lys	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Tyr				
			340					345					350						
Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Lys	Leu	Ala	Lys	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Ala	Ser	Lys				
		355					360					365							
Asn	Glu	Ser	Phe	Gln	Thr	His	Gly	Ser	Asn	Gly	Arg	Ser	Lys	Thr	Asp				
	370					375					380								
Tyr	Lys	Gly	Leu	Glu	Glu	Glu	Gly	Glu	Glu	Gly	Asn	Lys	Gln	Asn	Leu				
385					390					395					400				
Arg	Arg	Arg	His	Gly	Gly	Thr	Asp	Gly	Lys	Arg	Lys	Ser	Asp	Arg	Thr				
				405					410					415					
Arg	Ser	Pro	Asn	Gly	Lys	Arg	Gly	Lys	Arg	Gln	Glu	Ser	Arg	Cys	Arg				
			420					425					430						
Ser	Glu	Gly	Lys	Asp	Lys	His	Arg	Arg	Glu	Pro	Glu	Lys	His	Arg	His				
		435					440					445							
Gln	Gln	Asp	Ser	Lys	Arg	Lys	Gln	Arg	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Glu				
	450					455					460								
Arg	Lys	Asp	Asn	Arg	Asn	Lys	Lys	Asn	Arg	Gln	Ser	Lys	Glu	Arg	Asn				
465					470					475					480				
Tyr	Asp	Glu	Ile	Tyr	Asp	Asn	Gly	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asp	Trp	Glu	Ala				
				485					490					495					
Ser	Tyr	Asn	Asn	Cys	Tyr	Tyr	Lys	Thr	Gln	Asn	Thr	Thr	Leu	Asp	Gln				
			500					505					510						
Arg	Glu	Gly	Asn	Arg	Arg	Pro	Arg	Ala	Asp	Ser	Gln	Lys	Glu	Pro	Gln				
		515					520					525							
Ser	Ser	His	Gly	Gln	Ala	Asp	Asn	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	Gly	Arg	Gln				
	530					535					540								
Gln	Ser	His	Ser	Lys	Pro	Ser	Pro	Val	Arg	Ala	Asp	Gln	Arg	Arg	Ser				
545					550					555					560				
Arg	Ala	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	Ser	Lys	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser				
				565					570					575					

ES 2 929 579 T3

Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg
 580 585 590

Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln
 595 600 605

Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser
 610 615 620

Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala
 625 630 635 640

Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg
 645 650 655

Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala
 660 665 670

Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val
 675 680 685

Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu
 690 695 700

Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His
 705 710 715 720

Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val
 725 730 735

Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln
 740 745 750

His Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln
 755 760 765

His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln
 770 775 780

Gln Gln Phe Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly
 785 790 795 800

Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser
 805 810 815

Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly
 820 825 830

ES 2 929 579 T3

Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg
 835 840 845
 Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val
 850 855 860
 Ile Leu Glu Ser Arg Ser Lys Ala Gly Ala Gly Ser Pro His Leu Pro
 865 870 875 880
 Thr Gly Gly Pro Asp Pro Ala Pro Ala Gln Gly Ser Arg Gly Pro Leu
 885 890 895
 Gln Val Asp Trp Gln Leu Thr Pro Pro Gly Ala Leu Gly Arg Val Lys
 900 905 910
 Ala Arg His Leu Pro Arg Val Ala Gln Gly His Lys Ala Lys His Arg
 915 920 925
 Ala Ala Ser Ala Arg Gln Leu Thr Gly Lys Gly Val Glu Gly Ser Ala
 930 935 940
 Arg Val Arg Pro Ala Thr Ala Arg Ala Thr Leu Thr Ser Gln Lys Ala
 945 950 955 960
 Arg Gln Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly Asn Gln Gly Ala His Gln
 965 970 975
 Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His
 980 985 990
 Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser
 995 1000 1005
 Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser
 1010 1015 1020
 Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser
 1025 1030 1035
 Ser Asp Ser His Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg
 1040 1045 1050
 Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly
 1055 1060 1065
 Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala
 1070 1075 1080

Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly
1085						1090					1095			
Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser
1100						1105					1110			
Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser
1115						1120					1125			
Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val	Gly
1130						1135					1140			
Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser
1145						1150					1155			
Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His
1160						1165					1170			
Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His
1175						1180					1185			
Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro
1190						1195					1200			
Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln
1205						1210					1215			
Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly
1220						1225					1230			
Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro
1235						1240					1245			
Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro
1250						1255					1260			
Asp	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln
1265						1270					1275			
Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val
1280						1285					1290			
Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg
1295						1300					1305			
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly

ES 2 929 579 T3

1310	1315	1320
Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly	1330	1335
1325		
Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln	1345	1350
1340		
Gly Arg Ile Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val	1360	1365
1355		
Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser	1375	1380
1370		
Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Glu Ala Gly Gln	1390	1395
1385		
Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr	1405	1410
1400		
Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His	1420	1425
1415		
Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly Thr Gln His Gln	1435	1440
1430		
His Glu His Gln Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser	1450	1455
1445		
Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Thr His Gln Glu Gln Gly Arg Asp	1465	1470
1460		
Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg	1480	1485
1475		
His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly	1495	1500
1490		
Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg	1510	1515
1505		
Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser	1525	1530
1520		
Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Arg Gln Ser	1540	1545
1535		

ES 2 929 579 T3

Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val
1550						1555					1560			
Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg
1565						1570					1575			
Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly
1580						1585					1590			
Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg
1595						1600					1605			
Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu
1610						1615					1620			
Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg
1625						1630					1635			
Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly
1640						1645					1650			
Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln
1655						1660					1665			
Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His
1670						1675					1680			
Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu
1685						1690					1695			
His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly
1700						1705					1710			
Arg	Gly	His	Gln	Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala
1715						1720					1725			
Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln
1730						1735					1740			
Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg
1745						1750					1755			
Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp
1760						1765					1770			
Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val
1775						1780					1785			

ES 2 929 579 T3

His 1790	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu 1795	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln 1800	Ser	Ser	Ser
Ala 1805	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser 1810	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly 1815	Val	Gln	Gly
Ala 1820	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala 1825	Ala	Asp	Ala	Ser	Arg 1830	Arg	Ser	Gly
Ala 1835	Leu	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser 1840	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala 1845	Gly	Ser	Gln
Gly 1850	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val 1855	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp 1860	Arg	Gln	Gly
Arg 1865	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser 1870	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser 1875	Glu	Gly	His
Ser 1880	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln 1885	Ala	Val	Gly	Ala	His 1890	Arg	Gln	Ser
Gly 1895	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu 1900	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg 1905	Gly	Gln	His
Gly 1910	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu 1915	Gln	Glu	His	Ser	Glu 1920	Glu	Glu	Ser
Asp 1925	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly 1930	His	Gln	His	Glu	Gln 1935	Gln	Arg	Gly
His 1940	Gln	His	Gln	His	Gln	His 1945	Gln	His	Glu	His	Glu 1950	Gln	Pro	Glu
Ser 1955	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln 1960	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly 1965	Asn	Gln	Gly
Ala 1970	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg 1975	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser 1980	Arg	Gly	Ser
Asn 1985	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser 1990	Arg	His	Gln	Ala	Asp 1995	Ser	Pro	Arg
Val 2000	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser 2005	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln 2010	Ser	Pro	Asp
Ala 2015	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn 2020	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro 2025	Arg	Gln	Pro

Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	His	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln
2030						2035					2040			
Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala
2045						2050					2055			
Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly
2060						2065					2070			
Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln
2075						2080					2085			
Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly
2090						2095					2100			
Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser
2105						2110					2115			
Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu
2120						2125					2130			
Gly	Gln	Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg
2135						2140					2145			
His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe	Tyr
2150						2155					2160			
Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser
2165						2170					2175			
Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly
2180						2185					2190			
His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro	Glu
2195						2200					2205			
Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln	Gly
2210						2215					2220			
Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser
2225						2230					2235			
Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg
2240						2245					2250			
Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp

ES 2 929 579 T3

2255	2260	2265
Ala Ser Val Arg Ser Ser	Asn Arg Arg Asp Arg	Pro Arg Gln Pro
2270	2275	2280
Ser Pro Ser Gln Ser Ser	Asp Ser His Val His	Ser Gly Val Gln
2285	2290	2295
Val Glu Gly Arg Arg Gly	Gln Ser Ser Ser Ala	Asn Arg Arg Ala
2300	2305	2310
Gly Ser Ser Ser Gly Ser	Gly Val Gln Gly Ala	Ser Ala Gly Gly
2315	2320	2325
Leu Ala Ala Asp Ala Ser	Arg Arg Ser Gly Ala	Arg Gln Gly Gln
2330	2335	2340
Ala Ser Ala Gln Gly Arg	Ala Gly Ser Gln Gly	Gln Ala Gln Gly
2345	2350	2355
Arg Val Gly Ser Ser Ala	Asp Arg Gln Gly Arg	Arg Gly Val Ser
2360	2365	2370
Glu Ser Gln Ala Ser Asp	Ser Glu Gly His Ser	Asp Phe Ser Glu
2375	2380	2385
Gly Gln Ala Val Gly Ala	His Arg Gln Ser Gly	Ala Gly Gln Arg
2390	2395	2400
His Glu Gln Arg Ser Ser	Arg Gly Gln His Gly	Ser Gly Phe Tyr
2405	2410	2415
Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr	Glu Gln Glu His Ser	Glu Glu Glu Ser
2420	2425	2430
Asp Ser Gln His Gln His	Gly His Gln His Glu	Gln Gln Gln Arg Gly
2435	2440	2445
His Gln His Gln His Lys	His Glu His Glu Gln	Pro Glu Ser Gly
2450	2455	2460
His Arg Gln Gln Gln Phe	Ser Gly Arg Gly His	Gln Gly Ala His
2465	2470	2475
Gln Glu Gln Gly Arg Asp	Ser Ala Arg Ser Arg	Gly Ser Asn Gln
2480	2485	2490

ES 2 929 579 T3

Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser
2495						2500					2505			
Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala	Ser
2510						2515					2520			
Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro
2525						2530					2535			
Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu
2540						2545					2550			
Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser
2555						2560					2565			
Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala
2570						2575					2580			
Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser
2585						2590					2595			
Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val
2600						2605					2610			
Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser
2615						2620					2625			
Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln
2630						2635					2640			
Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu
2645						2650					2655			
Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Val
2660						2665					2670			
Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser
2675						2680					2685			
Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His	Gln
2690						2695					2700			
His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Gly
2705						2710					2715			
His	Arg	Gln	Gln	Gln	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Ala	His
2720						2725					2730			

ES 2 929 579 T3

Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn	Gln
2735						2740					2745			
Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser
2750						2755					2760			
Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala	Ser
2765						2770					2775			
Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro
2780						2785					2790			
Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu
2795						2800					2805			
Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser
2810						2815					2820			
Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala
2825						2830					2835			
Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser
2840						2845					2850			
Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val
2855						2860					2865			
Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser
2870						2875					2880			
Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln
2885						2890					2895			
Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu
2900						2905					2910			
Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu
2915						2920					2925			
Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Gln	Gln	Gln	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly
2930						2935					2940			
His	Gln	Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser
2945						2950					2955			
Arg	Gly	Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp
2960						2965					2970			

ES 2 929 579 T3

Ser	Pro	Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln
2975						2980					2985			
Ser	Pro	Asp	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro
2990						2995					3000			
Arg	Gln	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser
3005						3010					3015			
Gly	Val	Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn
3020						3025					3030			
Arg	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser
3035						3040					3045			
Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg
3050						3055					3060			
Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln
3065						3070					3075			
Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg
3080						3085					3090			
Gly	Val	Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp
3095						3100					3105			
Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala
3110						3115					3120			
Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser
3125						3130					3135			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu
3140						3145					3150			
Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln
3155						3160					3165			
Gln	Arg	Gly	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro
3170						3175					3180			
Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln
3185						3190					3195			
Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly

ES 2 929 579 T3

3200		3205		3210
Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro	3215	3220		3225
Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro	3230	3235		3240
Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln	3245	3250		3255
Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val	3260	3265		3270
Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg	3275	3280		3285
Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Thr Ser Ala Gly	3290	3295		3300
Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly	3305	3310		3315
Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln	3320	3325		3330
Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val	3335	3340		3345
Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser	3350	3355		3360
Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln	3365	3370		3375
Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr	3380	3385		3390
Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His	3395	3400		3405
Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln	3410	3415		3420
His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg	3425	3430		3435

ES 2 929 579 T3

Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Asn	Gln	Gly	Ala	His	Gln	Lys
3440						3445					3450			
Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn	Gln	Gly	His
3455						3460					3465			
Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser	Ala	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala	Ser	Gly	Arg
3485						3490					3495			
Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln
3500						3505					3510			
Ser	Ser	Asp	Ser	His	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu	Gly	Arg
3515						3520					3525			
Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser
3530						3535					3540			
Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln
3560						3565					3570			
Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser
3575						3580					3585			
Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser	Gln	Ala
3590						3595					3600			
Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val
3605						3610					3615			
Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg
3620						3625					3630			
Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr
3635						3640					3645			
Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His
3650						3655					3660			
Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His	Gln	His	Gln
3665						3670					3675			

ES 2 929 579 T3

His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Gly	His	Arg
3680						3685					3690			
Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Ala	His	Gln	Glu
3695						3700					3705			
Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn	Gln	Gly	His
3710						3715					3720			
Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser	Ala	Arg
3725						3730					3735			
Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala	Ser	Gly	Arg
3740						3745					3750			
Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln
3755						3760					3765			
Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu	Gly	Arg
3770						3775					3780			
Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser
3785						3790					3795			
Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp
3800						3805					3810			
Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln
3815						3820					3825			
Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser
3830						3835					3840			
Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala
3845						3850					3855			
Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val
3860						3865					3870			
Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg
3875						3880					3885			
Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu
3890						3895					3900			
His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln
3905						3910					3915			

His 3920	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His 3925	Gln	His	Gln	His	Gln 3930	His	Gln	His
Glu 3935	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser 3940	Gly	His	Arg	Gln	Gln 3945	Gln	Phe	Ser
Gly 3950	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Ala 3955	His	Gln	Glu	Gln	Gly 3960	Arg	Asp	Ser
Ala 3965	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn 3970	Gln	Gly	His	Ser	Ser 3975	Ser	Arg	His
Gln 3980	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val 3985	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly 3990	Ser	Gly	Gly
Arg 3995	Gly	Gln	Ser	Pro	Asp	Ala 4000	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser 4005	Asn	Arg	Arg
Asp 4010	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser 4015	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser 4020	Asp	Ser	Gln
Val 4025	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val 4030	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly 4035	Gln	Ser	Ser
Ser 4040	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly 4045	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser 4050	Gly	Val	Gln
Gly 4055	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu 4060	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser 4065	Arg	Arg	Ser
Gly 4070	Ala	Leu	Gln	Gly	Gln	Ala 4075	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg 4080	Ala	Gly	Ser
Gln 4085	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg 4090	Val	Gly	Ser	Ser	Ala 4095	Asp	Arg	Gln
Gly 4100	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu 4105	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp 4110	Ser	Glu	Gly
His 4115	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly 4120	Gln	Ala	Val	Gly	Ala 4125	His	Arg	Gln
Ser 4130	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His 4135	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser 4140	Arg	Gly	Gln
His 4145	Gly	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu

ES 2 929 579 T3

4145		4150		4155
Ser Asp 4160	Ser Gln His Gln His	Gly His Gln His	Glu Gln Gln Arg	
Gly His 4175	Gln His Gln His	Gln His Gln His	Glu His Glu Gln Pro	
Glu Ser 4190	Gly His Arg Gln Gln	Gln Ser Ser Gly Arg	Gly His Gln	
Gly Ala 4205	His Gln Glu Gln	Gly Arg Asp Ser Ala Arg	Ser Arg Gly	
Ser Asn 4220	Gln Gly His Ser Ser	Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro		
Arg Val 4235	Ser Ala Arg Ser Gly	Ser Gly Gly Arg Gly	Gln Ser Pro	
Asp Ala 4250	Ser Gly Arg Ser Ser	Asn Arg Arg Asp Arg	Pro Arg Gln	
Pro Ser 4265	Pro Ser Gln Ser Ser	Asp Ser Gln Val His	Ser Gly Val	
Gln Val 4280	Glu Gly Arg Arg Gly	Gln Ser Ser Ser Ala	Asn Arg Arg	
Ala Gly 4295	Ser Ser Ser Ser Ser	Gly Val Gln Gly Ala	Ser Ala Gly	
Gly Leu 4310	Ala Ala Asp Ala Ser	Arg Arg Ser Gly Ala	Arg Gln Gly	
Gln Ala 4325	Ser Ala Gln Gly Arg	Ala Gly Ser Gln Gly	Gln Ala Gln	
Gly Arg 4340	Val Gly Ser Ser Ala	Asp Arg Gln Gly Arg	Arg Gly Val	
Ser Glu 4355	Ser Gln Ala Ser Asp	Ser Glu Gly His Ser	Asp Phe Ser	
Glu Gly 4370	Gln Ala Val Gly Ala	His Arg Gln Ser Gly	Ala Gly Gln	

Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe
4385						4390					4395			
Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu
4400						4405					4410			
Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg
4415						4420					4425			
Gly	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro
4430						4435					4440			
Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln
4445						4450					4455			
Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly
4460						4465					4470			
Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro
4475						4480					4485			
Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro
4490						4495					4500			
Asp	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln
4505						4510					4515			
Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val
4520						4525					4530			
Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg
4535						4540					4545			
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly
4550						4555					4560			
Gly	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly
4565						4570					4575			
Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln
4580						4585					4590			
Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val
4595						4600					4605			
Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser
4610						4615					4620			

ES 2 929 579 T3

Glu Gly	Gln Ala Val Gly	Ala	His Arg Gln Ser Gly	Ala Gly Gln
4625		4630		4635
Arg His	Glu Gln Arg Ser	Ser	Arg Gly Gln His Gly	Ser Gly Tyr
4640		4645		4650
Tyr Tyr	Glu Gln Glu His	Ser	Glu Glu Glu Ser Asp	Ser Gln His
4655		4660		4665
Gln Gln	Gly His Gln His	Glu	Gln Gln Arg Gly His	Gln His Gln
4670		4675		4680
His Gln	His Gln His Glu	His	Glu Gln Pro Glu Ser	Gly His Arg
4685		4690		4695
Gln Gln	Gln Ser Ser Gly	Arg	Gly His Gln Gly Ala	His Gln Glu
4700		4705		4710
Gln Gly	Arg Asp Ser Ala	Arg	Ser Arg Gly Ser Asn	Gln Gly His
4715		4720		4725
Ser Ser	Ser Arg His Gln	Ala	Asp Ser Pro Arg Val	Ser Ala Arg
4730		4735		4740
Ser Gly	Ser Gly Gly Arg	Gly	Gln Ser Pro Asp Gly	Ser Gly Arg
4745		4750		4755
Ser Ser	Asn Arg Arg Asp	Arg	Pro Arg Gln Pro Ser	Ala Ser Gln
4760		4765		4770
Ser Ser	Asp Ser Gln Val	His	Ser Gly Val Gln Val	Glu Ala Gln
4775		4780		4785
Arg Gly	Gln Ser Ser Ser	Ala	Asn Arg Arg Ala Gly	Ser Ser Ser
4790		4795		4800
Gly Ser	Gly Val Gln Ser	Ala	Ala Ala Ser Gly Gln	Gly Gly Tyr
4805		4810		4815
Glu Ser	Ile Phe Thr Ala	Lys	His Leu Asp Phe Asn	Gln Ser His
4820		4825		4830
Ser Tyr	Tyr Tyr Tyr			
4835				

<210> 11
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

 <400> 11

ES 2 929 579 T3

Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln
1 5 10 15

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

Val Glu Gly Arg Arg Gly His Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly
35 40 45

Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala
50 55 60

Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala
65 70 75 80

Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Ser Ser
85 90 95

Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Arg Ala Ser
100 105 110

Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala
115 120 125

His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg
130 135 140

Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu
145 150 155 160

Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg
165 170 175

Gly His Gln His Gln His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu
180 185 190

Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala
195 200 205

His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Pro Arg Gly Ser Asn Gln
210 215 220

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

ES 2 929 579 T3

Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg
245 250 255

Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser
260 265 270

Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Ala Gln Arg Gly
275 280 285

Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly
290 295 300

Val Gln Gly Ala Ala Ala Ser Gly Gln Gly Gly Tyr Glu Ser Ile Phe
305 310 315 320

Thr Ala Lys His Leu Asp Phe Asn Gln Ser His Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
325 330 335

<210> 12
<211> 357
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 12

Met Ser Ala Leu Leu Glu Ser Ile Thr Ser Met Ile Glu Ile Phe Gln
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Thr Ser Asp Lys Glu Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Gly Gln Leu Gln Ala Val Leu Lys Asn Pro
35 40 45

Asp Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met Gln Met Leu Asp Val Asp
50 55 60

His Asp Asp Lys Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Leu Leu Leu Val Leu Lys
65 70 75 80

Leu Ala Lys Ala Tyr Tyr Glu Ala Ser Lys Asn Glu Ser Phe Gln Thr
85 90 95

His Gly Ser Asn Gly Arg Ser Lys Thr Asp Tyr Lys Gly Leu Glu Glu
100 105 110

Glu Gly Glu Glu Gly Asn Lys Gln Asn Leu Arg Arg Arg His Gly Gly
115 120 125

ES 2 929 579 T3

Thr Asp Gly Lys Arg Lys Ser Asp Arg Thr Arg Ser Pro Asn Gly Lys
 130 135 140
 Arg Gly Lys Arg Gln Glu Ser Arg Cys Arg Ser Glu Gly Lys Asp Lys
 145 150 155 160
 His Arg Arg Glu Pro Glu Lys His Arg His Gln Gln Asp Ser Lys Arg
 165 170 175
 Lys Gln Arg His Gly Ser Gly Ser Thr Glu Arg Lys Asp Asn Arg Asn
 180 185 190
 Lys Lys Asn Arg Gln Ser Lys Glu Arg Asn Tyr Asp Glu Ile Tyr Asp
 195 200 205
 Asn Gly Lys Tyr Asn Glu Asp Trp Glu Ala Ser Tyr Asn Asn Cys Tyr
 210 215 220
 Tyr Lys Thr Gln Asn Thr Thr Leu Asp Gln Arg Glu Gly Asn Arg Arg
 225 230 235 240
 Pro Arg Ala Asp Ser Gln Lys Glu Pro Gln Ser Ser His Gly Gln Ala
 245 250 255
 Asp Asn Ser Asp Ser Glu Gly Gly Arg Gln Gln Ser His Ser Lys Pro
 260 265 270
 Ser Pro Val Arg Ala Asp Gln Arg Arg Ser Arg Ala Gly Gln Ala Gly
 275 280 285
 Ser Ser Lys Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser
 290 295 300
 Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln
 305 310 315 320
 Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln
 325 330 335
 Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly
 340 345 350
 Ser Ser Ser Gly Ser
 355

<210> 13
 <211> 687
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

ES 2 929 579 T3

<400> 13

```

Met Asn Arg Asn Glu Asn Met Asn Thr Asn Ser Gln Ser Pro Ala Thr
1      5      10      15

Gly Ser Arg Gly Pro Val Gly Glu Arg Thr Gly Gln Leu Ala Met Asn
20      25      30

Arg Lys Ala Thr Ala Pro Gly Lys Gly Ala Leu Thr Arg Arg Thr Ala
35      40      45

Pro Leu Ala Pro Arg Arg Arg Ser His Ala Glu Gly Leu Glu Pro Val
50      55      60

Pro Val Arg Val Arg Gly Pro Arg Gly Arg Leu Pro Gly Thr Ala Leu
65      70      75      80

Ser Thr Pro Ser Pro Glu Gly Ala Arg Pro Ser Ala Val Asp Ala Gln
85      90      95

Asp Thr Pro Leu Gly Glu Pro Thr Lys Thr Ala Thr Ser Arg Gln Gln
100     105     110

Thr Ala Leu Pro Ala Pro Gly Pro Gly Glu Ala Arg Pro Ala Pro Thr
115     120     125

Val Arg Ala Arg Pro Pro Val Val Arg Pro Ala Ala Glu Ala Leu Gln
130     135     140

Pro Pro Gly Thr His Leu Ala Pro Asn Ser Leu Gln Thr Leu Leu Ala
145     150     155     160

Gly Pro Asp Pro Ala Val Asp Ser Ser Pro Pro Asn Asp Met Leu Thr
165     170     175

Gln Pro Arg Ala Ala Gln Glu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Glu Ser Pro
180     185     190

Gln Leu Ala Ser Ser Pro Pro Thr Glu Pro Gly Thr Ser Asn Pro Gly
195     200     205

Gly Val Glu Pro Gly Arg Pro Ala Pro Ala Ser Pro Val Thr Ala Lys
210     215     220

Ala Ile Leu Glu Pro Met Pro Gly Ser Gly Lys Gly Arg Pro Gln Pro

```

ES 2 929 579 T3

225		230		235		240
Leu Thr Gly Gly Gln Ala Pro Ala Gln Gly Ala Ser Gly Pro Leu Leu	245	250	255			
Val Ala Lys Gln Leu Thr Pro Pro Val Ala Gln Gly Pro Val Lys Ala	260	265	270			
Arg His Gln Ala Arg Val Val Gln Gly Pro Glu Ala Gly Lys Leu Arg	275	280	285			
Ala Ser Leu Val Met Gly Ser Arg Gln Thr Ala Thr Gly Thr Leu Gly	290	295	300			
Pro Gly Lys His Lys Pro Thr Gln Pro Gln Ala Leu Thr Ala Gly Gly	305	310	315	320		
Leu Ala Gly Pro Ala Arg Val Arg Pro Ala Thr Ala Arg Ala Thr Pro	325	330	335			
Thr Thr Gln Lys His Thr His Arg Gly Ala His Gly Gly Ile Gln Thr	340	345	350			
Ser Gln Arg His Glu Gln Arg Pro Ser Arg Gly Gln Gln Gly Ser Gly	355	360	365			
His Pro Gln Val Tyr Tyr Tyr Gly Val Glu Glu Thr Glu Asp Glu Ser	370	375	380			
Asp Ala Gln Gln Gly His His Gln Gln Gln Gln Gln Gln Arg Gln Gln	385	390	395	400		
Gln Arg Gln Arg His Gln His Glu Gln Glu Arg Glu His Glu His Gln	405	410	415			
Gln Pro Glu Ser Ser His Arg Gln Gln Gly Ser Ser Gly Arg Thr His	420	425	430			
Arg Ala Ala Arg His Glu Gln Glu Ser Asp Ser Thr Arg Gln Arg Gly	435	440	445			
Ser His Gln Ala His Ser Ser Ala Arg Thr Gln Glu Glu Ile Ala Arg	450	455	460			
Gly Arg Ser Gly Ala Ser Ala Ser Glu Gly Pro Gly Pro Gln Arg Glu	465	470	475	480		

ES 2 929 579 T3

Ala Ala Arg Asp Ser Ser Glu His Ala Gln Ser Arg Arg Ser Glu Thr
485 490 495

Ile Ser Arg Gly Arg Ser Gly His Ser Thr Gly Arg Ala His Glu Asp
500 505 510

Arg His Glu Gln Ala Thr Asp Arg Ser Ala Arg Ser Gly Ser Arg Gly
515 520 525

Gly Gln Ala Gly Ser His Ser Glu Ser Glu Ala Ser Gly Gly Gln Ala
530 535 540

Gly Arg Arg Gly Thr Ala Ala Thr Arg His Thr Ser Arg Pro Glu Gln
545 550 555 560

Ser Pro Asp Thr Ala Gly Arg Thr Gly Ser Ser Arg Gly Gln Gln Ser
565 570 575

Ala Gln Arg His Ala Asp Ser Thr Pro Gly Ser Thr Arg Thr Gly Ser
580 585 590

Arg Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Gly Gln Gln Ser Pro Asp Arg Ala
595 600 605

Arg His Ile Glu Ser Arg Arg Gly Arg Thr Arg Glu Ala Ser Ala Ser
610 615 620

Gln Ser Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Ala His Ala Gly Ile Gly
625 630 635 640

Gln Gly Gln Thr Ser Thr Thr His Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly
645 650 655

Ser Gln Gln Ala Ser Val Glu Gly Ser Asp Gly Tyr Asp Ser Ile Val
660 665 670

Lys Ser Lys Tyr Leu Ser Phe Ser Gln Ser His Cys Tyr Tyr Tyr
675 680 685

<210> 14
<211> 3088
<212> PRT
<213> *Pan troglodytes*

<400> 14

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
1 5 10 15

ES 2 929 579 T3

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

ES 2 929 579 T3

Arg Ser Arg His Glu Asn Thr Ser Gln Val Pro Leu Gln Glu Ser Arg
 275 280 285
 Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300
 Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320
 His Pro Gly Ser Ala Arg Gln Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335
 Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350
 Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365
 Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380
 Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly Pro Arg Gly
 405 410 415
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Pro Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly His
 450 455 460
 Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Asp Ser
 465 470 475 480
 Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525

ES 2 929 579 T3

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575
 Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Ser His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620
 Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Ser Ser
 675 680 685
 Ser Arg Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg
 705 710 715 720
 His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser
 725 730 735
 Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ile Asp Ser Glu Gly His
 740 745 750
 Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ser His Gly Gln Ala Gly
 755 760 765
 Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu

ES 2 929 579 T3

770	775	780
Ser Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Ser His Glu 785 790 795 800		
Gln Ser Glu Ser Thr Tyr Gly Gln Thr Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg 805 810 815		
Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala 820 825 830		
Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg 835 840 845		
Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly 850 855 860		
His Ser Gly Tyr His His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asp 865 870 875 880		
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Pro Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg 885 890 895		
Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His 900 905 910		
His Glu Pro Ser Thr Arg Ala Ser Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly 915 920 925		
Gln Gly Glu Ser Ala Val Ser Lys Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser 930 935 940		
Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg 945 950 955 960		
Gln Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His Tyr Gly Ser Ala Arg Glu Gln 965 970 975		
Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala 980 985 990		
Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His 995 1000 1005		
Ala Glu Thr Ser Ser His Gly Gln Ala Ala Ser Ser Gln Glu Gln 1010 1015 1020		

ES 2 929 579 T3

Ala	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln
1025						1030					1035			
Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Thr	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Ala
1040						1045					1050			
Ser	Ser	Val	Val	Gly	Asp	Ser	Gly	Asn	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser
1055						1060					1065			
Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln
1070						1075					1080			
Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	Arg	Gln	Gln	Ser	His
1085						1090					1095			
Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser
1100						1105					1110			
Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser
1115						1120					1125			
Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Arg	Ser
1130						1135					1140			
Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln
1145						1150					1155			
Glu	Ser	Gln	Asp	Ile	Ile	His	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly
1160						1165					1170			
Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly
1175						1180					1185			
His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Glu	Arg	Ser
1190						1195					1200			
Asn	Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln
1205						1210					1215			
Thr	Arg	Asn	Glu	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly
1220						1225					1230			
Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His
1235						1240					1245			
Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg
1250						1255					1260			

ES 2 929 579 T3

Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His
1265						1270						1275		
Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His
1280						1285						1290		
His	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro
1295						1300						1305		
Gly	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp
1310						1315						1320		
Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser	Arg
1325						1330						1335		
Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	His	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly
1340						1345						1350		
Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1355						1360						1365		
His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp
1370						1375						1380		
Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu
1385						1390						1395		
Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Leu	Ser	Ala	His	Gly
1400						1405						1410		
Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly
1415						1420						1425		
Arg	Ser	Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln
1430						1435						1440		
Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly
1445						1450						1455		
Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Lys	Arg	Ser	Leu	His	Glu	Gln	Ala	Arg
1460						1465						1470		
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Val	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile
1475						1480						1485		
His	Gly	His	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
1490						1495						1500		

Tyr Glu Gln Leu Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His
 1505 1510 1515
 Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Tyr His Gly Gln
 1520 1525 1530
 Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr His Asn Asp Glu Gln
 1535 1540 1545
 Ser Gly Asp Gly Phe Arg His Ser Gly Ser His His His Glu Ala
 1550 1555 1560
 Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly
 1565 1570 1575
 Gln Ser Glu Gly Pro Arg Thr Ser Arg His Arg Glu Ser Ser Val
 1580 1585 1590
 Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg
 1595 1600 1605
 Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu
 1610 1615 1620
 Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp
 1625 1630 1635
 Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly
 1640 1645 1650
 Thr Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser
 1655 1660 1665
 His Glu Gln Gly Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser Arg
 1670 1675 1680
 His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His
 1685 1690 1695
 Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr
 1700 1705 1710
 Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser
 1715 1720 1725
 Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln

ES 2 929 579 T3

1730		1735		1740
Gln Ser His Gln Glu Ser	Ala Arg Gly Arg Ser	Gly Glu Arg Ser		
1745	1750	1755		
Gly Arg Ser Gly Ser Phe	Leu Tyr Gln Val Ser	Thr His Glu Gln		
1760	1765	1770		
Ser Glu Ser Ser His Gly	Trp Thr Gly Pro Ser	Thr Arg Gly Arg		
1775	1780	1785		
Gln Gly Ser Arg His Glu	Gln Ala Gln Asp Ser	Ser Arg His Ser		
1790	1795	1800		
Ala Ser Gln Glu Gly Gln	Asp Thr Ile Arg Gly	His Pro Gly Pro		
1805	1810	1815		
Ser Arg Gly Gly Arg Gln	Gly Tyr His His Glu	Gln Ser Val Asp		
1820	1825	1830		
Ser Ser Gly His Ser Gly	Ser His His Ser His	Ile Thr Ser Gln		
1835	1840	1845		
Gly Ser Ser His Ala Ser	His Gly Gln Ser Gly	Ser Arg Ser Ala		
1850	1855	1860		
Ser Arg Thr Thr Arg Asn	Asp Glu Gln Ser Val	Asp Gly Ser Arg		
1865	1870	1875		
His Ser Gly Ser Arg His	His Glu Ala Ser Thr	His Ala Asp Ile		
1880	1885	1890		
Ser Arg His Ser Gln Ala	Gly Gln Gly Gln Ser	Glu Gly Ser Arg		
1895	1900	1905		
Thr Ser Arg Arg Gln Gly	Ser Ser Val Ser Gln	Asp Ser Asp Ser		
1910	1915	1920		
Glu Gly His Ser Glu Asp	Ser Glu Arg Trp Ser	Gly Ser Ala Ser		
1925	1930	1935		
Arg Asn His Arg Gly Ser	Ala Gln Glu Gln Ser	Arg Asp Gly Ser		
1940	1945	1950		
Arg His Pro Arg Ser His	His Glu Asp Arg Ala	Gly His Gly His		
1955	1960	1965		

ES 2 929 579 T3

Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Glu	Thr
1970						1975					1980			
Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser
1985						1990					1995			
Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp
2000						2005					2010			
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Arg	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala
2015						2020					2025			
Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Trp	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser
2030						2035					2040			
Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser
2045						2050					2055			
Gly	His	Gly	Gln	Asp	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser
2060						2065					2070			
Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe
2075						2080					2085			
Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly
2090						2095					2100			
Gln	Thr	Gly	Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu
2105						2110					2115			
Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln
2120						2125					2130			
Asp	Thr	Ile	His	Ala	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln
2135						2140					2145			
Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Gly	His	Ser	Gly
2150						2155					2160			
Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser
2165						2170					2175			
His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn
2180						2185					2190			
Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	His	His
2195						2200					2205			

ES 2 929 579 T3

His	Glu	Ala	Phe	Thr	Gln	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser
2210						2215					2220			
Gly	Gln	Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly
2225						2230					2235			
Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp
2240						2245					2250			
Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	Gln	His	Gly	Ser
2255						2260					2265			
Ala	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His
2270						2275					2280			
Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
2285						2290					2295			
Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala
2300						2305					2310			
Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His
2315						2320					2325			
Gly	Ser	Arg	His	Gln	Leu	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2330						2335					2340			
Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly
2345						2350					2355			
His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ile	Asp	Ser	Glu	Gly	His
2360						2365					2370			
Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	Gln	Gly	Gln	Ala
2375						2380					2385			
Gly	Pro	His	Gln	Arg	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser
2390						2395					2400			
Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser
2405						2410					2415			
Thr	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser
2420						2425					2430			
Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser
2435						2440					2445			

Ser 2450	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln 2455	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr 2460	Ile	Arg	Gly
His 2465	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly 2470	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser 2475	His	His	Lys
Gln 2480	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly 2485	His	Ser	Gly	Ser	His 2490	His	Ser	His
Thr 2495	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser 2500	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly 2505	Gln	Ser	Gly
Ser 2510	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln 2515	Thr	His	Asp	Lys	Glu 2520	Gln	Ser	Gly
Asp 2525	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly 2530	Ser	Arg	His	His	Glu 2535	Ala	Ser	Ser
Trp 2540	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His 2545	Ser	Gln	Ala	Gly	Gln 2550	Gly	Gln	Ser
Glu 2555	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg 2560	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser 2565	Phe	Ser	Gln
Asp 2570	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His 2575	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu 2580	Arg	Arg	Ser
Gly 2585	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His 2590	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln 2595	Glu	Gln	Ser
Arg 2600	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro 2605	Arg	Ser	His	His	Glu 2610	Asp	Arg	Ala
Gly 2615	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp 2620	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser 2625	Gly	Thr	His
His 2630	Ala	Gln	Asn	Ser	Ser	Gly 2635	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser 2640	Phe	His	Glu
Gln 2645	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly 2650	Glu	Arg	His	Gly	Ser 2655	His	His	Gln
Gln 2660	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg 2665	His	Ser	Gly	Ile	Gly 2670	His	Gly	Gln
Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly

ES 2 929 579 T3

2675		2680		2685
Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr	2690	2695		2700
Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser	2705	2710		2715
His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Ala Glu Arg Ser Gly Arg	2720	2725		2730
Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu	2735	2740		2745
Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly	2750	2755		2760
Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser	2765	2770		2775
Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His Pro Gly Ser Arg Arg	2780	2785		2790
Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser	2795	2800		2805
Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg	2810	2815		2820
Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg	2825	2830		2835
Gln Thr Arg Asn Glu Gln Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser	2840	2845		2850
Gly Ser Ser His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg	2855	2860		2865
His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser	2870	2875		2880
Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala	2885	2890		2895
Tyr Pro Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn	2900	2905		2910

ES 2 929 579 T3

Arg	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His
2915						2920					2925			
Pro	Gly	Ser	Ser	His	Arg	Asp	Thr	Thr	Arg	His	Val	Gln	Ser	Ser
2930						2935					2940			
Pro	Val	Gln	Ser	Asp	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Glu	His	Gly	His	Phe
2945						2950					2955			
Ser	Ser	Leu	Ser	Gln	Asp	Ser	Ala	Tyr	Arg	Ser	Gly	Ile	Gln	Ser
2960						2965					2970			
Arg	Gly	Ser	Pro	His	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	His	Tyr	Gln	Ser	Glu
2975						2980					2985			
Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Lys	Gly	Gln	Ser	Gly	Leu	Val	Trp	Arg	His
2990						2995					3000			
Gly	Ser	Tyr	Gly	Ser	Ala	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Glu	Ser	Gly	Phe
3005						3010					3015			
Arg	His	Ser	Gln	His	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Asn	Ser	Asn	Pro	Val
3020						3025					3030			
Val	Phe	Lys	Glu	Arg	Ser	Asp	Ile	Cys	Lys	Ala	Ser	Ala	Phe	Gly
3035						3040					3045			
Lys	Asp	His	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Ile	Asn	Lys	Asp	Pro
3050						3055					3060			
Gly	Leu	Cys	Gly	His	Ser	Ser	Asp	Ile	Ser	Lys	Gln	Leu	Gly	Phe
3065						3070					3075			
Ser	Gln	Ser	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu					
3080						3085								

<210> 15
 <211> 2764
 <212> PRT
 <213> *Pan troglodytes*

<400> 15

Met	Ser	Thr	Leu	Leu	Glu	Asn	Ile	Phe	Ala	Ile	Ile	Asn	Leu	Phe	Lys
1				5					10				15		

Gln	Tyr	Ser	Lys	Lys	Asp	Lys	Asn	Thr	Asp	Thr	Leu	Ser	Lys	Lys	Glu
			20				25						30		

ES 2 929 579 T3

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

ES 2 929 579 T3

Thr Arg Lys Arg Arg Gly Ser Arg Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu
 290 295 300

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn
 305 310 315 320

His Pro Gly Ser Ala Arg Gln Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro
 325 330 335

Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser
 340 345 350

Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln
 355 360 365

Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His
 370 375 380

Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr
 385 390 395 400

Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly Pro Arg Gly
 405 410 415

Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser
 420 425 430

Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Pro Arg Gln Gln
 435 440 445

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly His
 450 455 460

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Asp Ser
 465 470 475 480

Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His
 485 490 495

His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly
 500 505 510

Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln
 515 520 525

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly
 545 550 555 560

 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln
 565 570 575

 Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser
 580 585 590

 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser
 595 600 605

 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Ser His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620

 Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser
 625 630 635 640

 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly
 645 650 655

 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His
 660 665 670

 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Ser Ser
 675 680 685

 Ser Arg Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro
 690 695 700

 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg
 705 710 715 720

 His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser
 725 730 735

 Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ile Asp Ser Glu Gly His
 740 745 750

 Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ser His Gly Gln Ala Gly
 755 760 765

 Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu
 770 775 780

 Ser Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Ser His Glu

ES 2 929 579 T3

785		790		795		800
Gln Ser Glu Ser Thr Tyr Gly Gln Thr Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg						
		805		810		815
Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala						
		820		825		830
Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg						
		835		840		845
Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly						
		850		855		860
His Ser Gly Tyr His His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asn						
		865		870		875
Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg						
		885		890		895
Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His						
		900		905		910
His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly						
		915		920		925
Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser						
		930		935		940
Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg						
		945		950		955
Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln						
		965		970		975
Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly Ser His Gln Glu Asp Arg Ala						
		980		985		990
Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His						
		995		1000		1005
Thr Glu Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu His						
		1010		1015		1020
Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln						
		1025		1030		1035

ES 2 929 579 T3

Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala
1040						1045					1050			
Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser
1055						1060					1065			
Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln
1070						1075					1080			
Ser	Leu	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His
1085						1090					1095			
Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser
1100						1105					1110			
Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser
1115						1120					1125			
Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Lys	Arg	Ser
1130						1135					1140			
Leu	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Val	Ser	Gln
1145						1150					1155			
Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His	Gly	His	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly
1160						1165					1170			
Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly
1175						1180					1185			
His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser
1190						1195					1200			
Asp	Ala	Tyr	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln
1205						1210					1215			
Thr	His	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Phe	Arg	His	Ser	Gly
1220						1225					1230			
Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His
1235						1240					1245			
Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg
1250						1255					1260			
His	Arg	Glu	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His
1265						1270					1275			

ES 2 929 579 T3

Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His
1280						1285					1290			
His	Gly	Ser	Ala	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro
1295						1300					1305			
Arg	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp
1310						1315					1320			
Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Gln	Thr	Ser	Ser	Gly
1325						1330					1335			
Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Gly	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly
1340						1345					1350			
Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1355						1360					1365			
His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp
1370						1375					1380			
Ser	Gly	His	Arg	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu
1385						1390					1395			
Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly
1400						1405					1410			
Gln	Ala	Gly	Ser	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly
1415						1420					1425			
Arg	Ser	Gly	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln
1430						1435					1440			
Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly
1445						1450					1455			
Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Gln
1460						1465					1470			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile
1475						1480					1485			
Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Tyr	His
1490						1495					1500			
His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His
1505						1510					1515			

Ser	His	Ile	Thr	Ser	Gln	Gly	Ser	Ser	His	Ala	Ser	His	Gly	Gln
1520						1525					1530			
Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Thr	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln
1535						1540					1545			
Ser	Val	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala
1550						1555					1560			
Ser	Thr	His	Ala	Asp	Ile	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ala	Gly	Gln	Gly
1565						1570					1575			
Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser	Val
1580						1585					1590			
Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg
1595						1600					1605			
Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu
1610						1615					1620			
Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His	Glu	Asp
1625						1630					1635			
Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly
1640						1645					1650			
Thr	His	His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser
1655						1660					1665			
Arg	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg
1670						1675					1680			
His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Arg	Arg
1685						1690					1695			
Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Trp	Gly	Ser
1700						1705					1710			
Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Glu	Ser
1715						1720					1725			
Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Asp	Gly	Pro	His	Gln
1730						1735					1740			
Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser

ES 2 929 579 T3

1745		1750		1755
Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln				
1760		1765		1770
Ser Glu Ser Thr His Gly Gln Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg				
1775		1780		1785
Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser				
1790		1795		1800
Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Ala His Pro Gly Ser				
1805		1810		1815
Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp				
1820		1825		1830
Thr Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln				
1835		1840		1845
Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala				
1850		1855		1860
Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg				
1865		1870		1875
His Ser Gly Ser His His His Glu Ala Phe Thr Gln Ala Asp Ser				
1880		1885		1890
Ser Arg His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg				
1895		1900		1905
Arg Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser				
1910		1915		1920
Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser				
1925		1930		1935
Arg Asn Gln His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser				
1940		1945		1950
Arg His Pro Gly Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His				
1955		1960		1965
Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Ser				
1970		1975		1980

ES 2 929 579 T3

Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser
1985						1990					1995			
Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Leu	Gln	Ser	Ala
2000						2005					2010			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser
2015						2020					2025			
Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala
2030						2035					2040			
Ile	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val
2045						2050					2055			
Ser	Ala	Gln	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Arg	Ser	His	Lys	Glu
2060						2065					2070			
Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser
2075						2080					2085			
Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Thr	His
2090						2095					2100			
Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His
2105						2110					2115			
Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly
2120						2125					2130			
Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg
2135						2140					2145			
Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser
2150						2155					2160			
Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala
2165						2170					2175			
Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	His
2180						2185					2190			
Asp	Lys	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg
2195						2200					2205			
His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln
2210						2215					2220			

Ala	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln
2225						2230					2235			
Gly	Ser	Ser	Phe	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
2240						2245					2250			
Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly
2255						2260					2265			
Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser
2270						2275					2280			
His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser
2285						2290					2295			
Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Ala	Gln	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln
2300						2305					2310			
Ala	Ala	Ser	Phe	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg
2315						2320					2325			
His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2330						2335					2340			
Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly
2345						2350					2355			
His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His
2360						2365					2370			
Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala
2375						2380					2385			
Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser
2390						2395					2400			
Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser
2405						2410					2415			
Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser
2420						2425					2430			
Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser
2435						2440					2445			
Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His	Gly
2450						2455					2460			

His 2465	Pro	Gly	Ser	Arg	Arg	Gly 2470	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser 2475	Tyr	His	Glu
Gln 2480	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly 2485	His	Ser	Gly	Ser	His 2490	His	Ser	His
Thr 2495	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser 2500	Asp	Ala	Ser	His	Gly 2505	Gln	Ser	Gly
Ser 2510	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln 2515	Thr	Arg	Asn	Glu	Gln 2520	Gln	Ser	Gly
Asp 2525	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly 2530	Ser	Ser	His	His	Glu 2535	Ala	Ser	Thr
Gln 2540	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His 2545	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln 2550	Gly	Glu	Ser
Ala 2555	Gly	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg 2560	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser 2565	Val	Ser	Gln
Asp 2570	Ser	Asp	Ser	Glu	Ala	Tyr 2575	Pro	Glu	Asp	Ser	Glu 2580	Arg	Arg	Ser
Glu 2585	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	Arg 2590	His	Gly	Ser	Ser	Arg 2595	Glu	Gln	Ser
Arg 2600	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro 2605	Gly	Ser	Ser	His	Arg 2610	Asp	Thr	Thr
Arg 2615	His	Val	Gln	Ser	Ser	Pro 2620	Val	Gln	Ser	Asp	Ser 2625	Ser	Thr	Ala
Lys 2630	Glu	His	Gly	His	Phe	Ser 2635	Ser	Leu	Ser	Gln	Asp 2640	Ser	Ala	Tyr
Arg 2645	Ser	Gly	Ile	Gln	Ser	Arg 2650	Gly	Ser	Pro	His	Ser 2655	Ser	Ser	Ser
Tyr 2660	His	Tyr	Gln	Ser	Glu	Gly 2665	Thr	Glu	Arg	Gln	Lys 2670	Gly	Gln	Ser
Gly 2675	Leu	Val	Trp	Arg	His	Gly 2680	Ser	Tyr	Gly	Ser	Ala 2685	Asp	Tyr	Asp
Tyr	Gly	Glu	Ser	Gly	Phe	Arg	His	Ser	Gln	His	Gly	Ser	Val	Ser

ES 2 929 579 T3

2690

2695

2700

Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys
2705 2710 2715

Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr
2720 2725 2730

Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu Cys Gly His Ser Ser Asp Ile
2735 2740 2745

Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr
2750 2755 2760

Glu

<210> 16

<211> 1183

<212> PRT

<213> *Macaca mulatta*

<400> 16

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Phe Ala Ile Ile Asn Leu Phe Lys
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Pro Ile Leu Lys Asn Pro
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Thr Val Glu Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Gln Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Ala Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp
100 105 110

Asn Lys Glu Glu Glu Asn Lys Glu Lys Arg Lys Arg Pro Leu Ser Leu
115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Thr Gly Arg Ser Lys Ser Pro

5

10

ES 2 929 579 T3

130		135		140
Arg Glu Arg Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Phe Glu Lys Lys Glu				
145		150	155	160
Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Glu Glu Glu Tyr Gly Gln Asn				
	165	170		175
His His Lys Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Ile Thr Arg				
	180	185		190
Leu Glu His Glu Gly Lys Arg Ile Ser Glu Arg Pro Glu Lys Lys Glu				
	195	200		205
Glu Lys Glu Asp Gly Gln Phe Asp Tyr Glu Asn Ala Gly Arg Met Asp				
	210	215	220	
Glu Lys Trp Thr Glu Ser Gly His Ile Ala Ile Tyr His Ala Ile Gln				
	225	230	235	240
Asp Glu Val Asp Asp Thr Thr Glu Asn Ile Leu Glu Glu Asn Arg Arg				
	245	250		255
Tyr Glu Thr Ser Arg Ser Pro His Asp Lys Ser Ser Leu Arg Val Asn				
	260	265		270
Arg Ser Pro Asn Ala Asn Thr Ser Gln Ile Pro Leu Val Glu Pro Arg				
	275	280		285
Arg Arg Thr Arg Gln Arg Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu				
	290	295	300	
Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Gln Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn				
	305	310	315	320
His His Gly Ser Val Arg Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro				
	325	330		335
Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser				
	340	345		350
Ser Thr Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln				
	355	360		365
Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His				
	370	375	380	

ES 2 929 579 T3

Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Glu Ser Ser Arg His Ser Gly Ile
 385 390 395 400

Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Gln Gly
 405 410 415

Pro Ser Gly Ser His Phe Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu His Ser
 420 425 430

Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala Gly Pro His Pro His
 435 440 445

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Arg Glu Arg Ser Gly Arg
 450 455 460

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser
 465 470 475 480

Thr His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Gly Arg Gln Gly Ser Arg
 485 490 495

Asn Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser His Glu Val
 500 505 510

Gln Asp Thr Val His Gly His His Gly Ser Ser Arg Gly Arg Arg Gln
 515 520 525

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser
 530 535 540

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Ala Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg His Glu Glu Gln
 565 570 575

Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ser Ser
 580 585 590

Asn Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ala Gln Ser Ser Gln Gly Gln Ser
 595 600 605

Ala Gly Phe Arg Thr Ser Thr Arg Arg Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp
 610 615 620

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Gln Ser Glu Ser
 625 630 635 640

ES 2 929 579 T3

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Val Arg Glu Gln Ser Arg His Gly
 645 650 655
 Ser Gly His Ser Gly Ser His His Gln Asp Lys Val Gly His Arg Tyr
 660 665 670
 Ser Gly Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Val Glu Thr Ser
 675 680 685
 Ser His Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Thr Arg Ser Ser Pro
 690 695 700
 Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg
 705 710 715 720
 His Ser Gly Thr Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg
 725 730 735
 Gly His Gln Gly Pro Ser Gly Ser His Phe Ser Asp Ser Glu Gly His
 740 745 750
 Ser Glu His Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly Gln Gly Gln Ala Gly
 755 760 765
 Arg His Pro His Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu
 770 775 780
 Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Val Tyr Gln Val Ser Thr His Glu
 785 790 795 800
 Gln Ser Glu Ser Thr His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg
 805 810 815
 Gln Gly Ser Arg Asn Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Val
 820 825 830
 Ser His Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His His Gly Ser Ser Arg
 835 840 845
 Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Ser Ser Gly
 850 855 860
 His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp
 865 870 875 880
 Ala Ser Arg Gly Glu Ser Gly Ala Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg
 885 890 895

ES 2 929 579 T3

His Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His
 900 905 910

His Glu Ala Ser Asn Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ala Gln Ser Gly
 915 920 925

Gln Gly Gln Ser Ala Gly Phe Arg Thr Ser Thr Arg Arg Gly Ser Ser
 930 935 940

Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg
 945 950 955 960

Gln Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Val Arg Glu Gln
 965 970 975

Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala
 980 985 990

Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His
 995 1000 1005

Thr Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln
 1010 1015 1020

Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln
 1025 1030 1035

Ser Ala Glu Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly Arg Gly Gln Ala
 1040 1045 1050

Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Gln Gly Pro Ser Gly Ser
 1055 1060 1065

His Phe Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu His Ser Asp Thr Gln
 1070 1075 1080

Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala Gly Pro His Pro His Ser His
 1085 1090 1095

Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg Ser
 1100 1105 1110

Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser
 1115 1120 1125

Thr His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Gly Arg Gln Gly Ser

1130	1135	1140
Arg Asn Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser His		
1145	1150	1155
Glu Val Gln Asp Thr Val His Gly His His Gly Ser Ser Arg Gly		
1160	1165	1170
Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser		
1175	1180	

<210> 17
 <211> 2949
 <212> PRT
 <213> *Macaca mulatta*

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2160)..(2164)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 17

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

ES 2 929 579 T3

Gly	His	Ser	Arg	Gly	Thr	Val	Lys	Arg	Arg	His	Gly	Ser	Asn	Ser	Arg	145	150	155	160
Arg	Leu	Gly	Arg	Gln	Gly	His	Leu	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Glu	Arg	165	170	175	
Ser	Gln	Lys	Arg	Tyr	His	Arg	Ser	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Trp	Ser	Ser	180	185	190	
Gly	Lys	Glu	Arg	His	Gly	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Leu	Arg	Glu	Arg	Ile	195	200	205	
Asn	Lys	Ser	His	Val	Ser	Pro	Ser	Arg	Glu	Phe	Gly	Glu	Glu	Tyr	Glu	210	215	220	
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Trp	Glu	Arg	Lys	Gly	His	Gly	Gly	Leu	225	230	235	240
Ser	Cys	Gly	Leu	Glu	Ile	Ser	Gly	His	Glu	Ser	Asn	Ser	Thr	Gln	Ser	245	250	255	
Arg	Ser	Ser	Gly	Gln	Lys	Leu	Gly	Ser	Ser	Arg	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	260	265	270	
Ser	Arg	Arg	Arg	Ser	His	Ala	Cys	Gly	Tyr	Ser	Asn	Ser	Ser	Gly	Cys	275	280	285	
Gly	Arg	Pro	Gln	Asn	Ala	Ser	Asn	Ser	Cys	Gln	His	Arg	Phe	Gly	Gly	290	295	300	
Gln	Val	Asn	Gln	Ser	Ser	Tyr	Ile	Gln	Ser	Gly	Cys	Gln	Ser	Gly	Ile	305	310	315	320
Asn	Gly	Glu	Gln	Gly	His	Asp	Cys	Val	Ser	Gly	Gly	Gln	Pro	Ser	Gly	325	330	335	
Cys	Gly	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Ser	Cys	Ser	Gln	Ser	Tyr	Ser	Gln	Arg	340	345	350	
Gly	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asn	Gly	Gln	Pro	Gln	Asn	Cys	Gly	Gly	Gln	355	360	365	
Gln	Arg	Thr	Gly	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Phe	Cys	Gly	Gln	Tyr	Glu	Ser	370	375	380	
Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Cys	Ser	Asn	Gly	Gln	His	Glu	His	Gly	Ser	Cys	385	390	395	400

ES 2 929 579 T3

Gly Arg Phe Ser Asn Ser Ser Ser Ser Asn Glu Phe Ser Lys Cys Gly
 405 410 415
 Lys His Arg Ser Gly Ser Gly Gln Phe Thr Ser Cys Glu Gln His Gly
 420 425 430
 Thr Gly Leu Ser Gln Ser Ser Gly Phe Glu Gln Gln Val Ala Gly Ser
 435 440 445
 Ser Gln Thr Cys Ser Gln Tyr Gly Ser Arg Ser Ser Gln Ser Ser Gly
 450 455 460
 Tyr Asp Glu His Gly Ser Ser Ser Gly Lys Thr Ser Gly Phe Gly Gln
 465 470 475 480
 His Arg Ser Gly Ser Gly His Ser Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Ser
 485 490 495
 Gly Ser Gly Gln Ser Phe Gly Phe Gly Gln His Gly Ser Gly Ser Gly
 500 505 510
 Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln His Glu Ser Arg Ser Cys Gln Ser Ser
 515 520 525
 Tyr Gly Gln His Gly Ser Gly Ser Ser Gln Ser Ser Gly Tyr Gly Gln
 530 535 540
 His Ala Ser Arg Gln Thr Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Leu Gly Ser
 545 550 555 560
 Gly Gln Ser Thr Gly Phe Gly Gln Tyr Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser
 565 570 575
 Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser Ser Gly Phe
 580 585 590
 Gly Gln His Glu Ser Arg Ser Gly Gln Ser Ser Tyr Gly Gln His Ser
 595 600 605
 Ser Ser Ser Ser Gln Ser Ser Gly Tyr Gly Gln His Gly Ser Arg Gln
 610 615 620
 Thr Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser Thr Gly
 625 630 635 640
 Phe Gly Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Gly Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln

ES 2 929 579 T3

645										650					655				
His	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Glu	Ser				
			660					665					670						
Thr	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Tyr	Gly	Gln	His	Gly	Phe	Gly	Ser	Ser	Gln				
		675					680					685							
Ser	Ser	Gly	Cys	Gly	Gln	His	Gly	Leu	Ser	Ser	Gly	Gln	Thr	Ser	Gly				
	690					695					700								
Phe	Gly	Gln	His	Glu	Leu	Ser	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Phe	Gly	Gln				
705					710					715					720				
His	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Phe	Arg	Gln	His	Glu	Ser				
				725					730					735					
Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Glu	Ser	Arg	Ser	His				
			740					745					750						
Gln	Ser	Ser	Tyr	Gly	Pro	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly				
		755					760					765							
Tyr	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gln	Thr	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln				
	770					775					780								
Gln	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Gln	Tyr	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Gly	Ser				
785					790					795					800				
Gly	Leu	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly				
			805						810					815					
Gln	Phe	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Glu	Ser	Arg	Ser	His	Gln	Ser	Ser				
			820					825					830						
Tyr	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gln				
		835					840					845							
His	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Arg	Ser				
	850					855					860								
Ser	Ser	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Leu	Gly				
865					870				875					880					
Gln	Ser	Ser	Gly	Phe	Gly	Gln	His	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Ser				
			885						890					895					

ES 2 929 579 T3

Phe Gly Gln His Glu Ser Arg Ser His Gln Ser Ser Tyr Gly Gln His
 900 905 910
 Gly Ser Gly Ser Ser Gln Ser Ser Ser Tyr Gly Gln His Gly Ser Ser
 915 920 925
 Ser Gly Gln Thr Ser Gly Phe Gly Gln His Arg Ser Gly Ser Gly Gln
 930 935 940
 Ser Ser Gly Phe Gly Gln Tyr Gly Leu Gly Ser Gly Ser Gly Phe Gly
 945 950 955 960
 Gln His Gly Ser Gly Thr Gly Gln Ser Ser Gly Phe Ala Arg His Glu
 965 970 975
 Tyr Arg Ser Gly Gln Ser Ser Tyr Gly Gln His Gly Thr Gly Ser Ser
 980 985 990
 Gln Ser Ser Gly Cys Gly Gln Arg Glu Ser Gly Ser Gly Pro Thr Thr
 995 1000 1005
 Gly Phe Gly Gln His Val Ser Gly Ser Asp Asn Phe Ser Ser Ser
 1010 1015 1020
 Gly Gln His Ile Ser Gly Ser Asp Gln Ser Thr Gly Phe Gly Gln
 1025 1030 1035
 Tyr Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser Thr Gly Leu Gly Gln Val Glu
 1040 1045 1050
 Ser Gln Gln Val Ala Ser Gly Ser Thr Val His Gly Arg Gln Glu
 1055 1060 1065
 Thr Thr His Gly Gln Thr Ile Asn Thr Ala Arg His Ser Gln Ser
 1070 1075 1080
 Gly Gln Gly Gln Ser Thr Gln Thr Gly Ser Arg Val Ser Arg Arg
 1085 1090 1095
 Arg Arg Ser Ser Gln Ser Glu Asn Ile Asp Ser Glu Val His Ser
 1100 1105 1110
 Arg Val Ser His Arg His Ser Glu His Ile Asp Thr Gln Val Gly
 1115 1120 1125
 Ser His Tyr Pro Glu Ser Gly Ser Thr Val His Arg Arg Gln Gly
 1130 1135 1140

ES 2 929 579 T3

Thr	Thr	His	Gly	Gln	Arg	Gly	Asp	Thr	Thr	Arg	His	Ser	His	Ser
1145						1150					1155			
Gly	His	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Thr	Gly	Ser	Arg	Thr	Thr	Gly	Arg
1160						1165					1170			
Gln	Arg	Phe	Ser	His	Ser	Asp	Ala	Thr	Asp	Ser	Glu	Val	His	Ser
1175						1180					1185			
Gly	Val	Ser	His	Arg	Pro	His	Ser	Gln	Glu	His	Thr	His	Gly	Gln
1190						1195					1200			
Asp	Gly	Ser	Gln	Leu	Gly	Glu	Ser	Gln	Ser	Thr	Val	His	Glu	Arg
1205						1210					1215			
His	Glu	Thr	Thr	Tyr	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Ala	Thr	Gly	His	Gly
1220						1225					1230			
Tyr	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Ile	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser
1235						1240					1245			
Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Ser	Ser	Asp	Thr	Glu	Val
1250						1255					1260			
His	Ser	Gly	Gly	Ser	His	Arg	Pro	His	Ser	Gln	Glu	Gln	Thr	His
1265						1270					1275			
Gly	Gln	Ala	Arg	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Arg	Ser	Thr	Val	His
1280						1285					1290			
Glu	Arg	His	Gly	Thr	Thr	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr	Thr	Arg
1295						1300					1305			
Tyr	Ala	His	Tyr	His	Asn	Gly	Gln	Ser	Ala	Gln	Arg	Gly	Ser	Arg
1310						1315					1320			
Thr	Thr	Gly	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Tyr	Ser	Asp	Ser	Glu
1325						1330					1335			
Leu	Tyr	Ser	Gly	Gly	Ser	His	Thr	Tyr	Ser	Gly	His	Thr	His	Gly
1340						1345					1350			
Gln	Ala	Gly	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Asp	Ser	Ile	Val	His	Glu
1355						1360					1365			
Arg	Tyr	Gly	Thr	Thr	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr	Thr	Arg	His
1370						1375					1380			

ES 2 929 579 T3

Ala His 1385	Tyr Ser His Gly Gln 1390	Ser Lys Gln Arg Gly 1395	Ser Arg Thr
Thr Gly 1400	Arg Arg Gly Ser Gly 1405	His Ser Glu Tyr Ser 1410	Asp Ser Glu
Gly His 1415	Ser Gly Gly Ser His 1420	Thr His Ser Gly His 1425	Thr His Gly
His Thr 1430	His Gly Gln Ala Gly 1435	Ser Gln His Gly Glu 1440	Ser Gly Ser
Ser Gly 1445	His Gly Gly Gln Gly 1450	Thr Thr His Gly Gln 1455	Thr Gly Asp
Thr Thr 1460	Arg His Ala His Tyr 1465	Gly His Gly Gln Ser 1470	Thr Gln Arg
Gly Ser 1475	Arg Thr Ala Gly Arg 1480	Arg Gly Ser Gly His 1485	Ser Glu Tyr
Ser Asp 1490	Ser Glu Gly His Ser 1495	Gly Val Ser His Thr 1500	His Ser Gly
His Thr 1505	His Gly Gln Ala Gly 1510	Ser Gln His Gly Glu 1515	Ser Glu Ser
Thr Val 1520	His Glu Arg Gln Gln 1525	Thr Thr His Gly Gln 1530	Thr Gly Asp
Thr Thr 1535	Arg His Ala His Tyr 1540	Gly His Gly Gln Ser 1545	Thr Gln Thr
Gly Ser 1550	Arg Thr Thr Gly Arg 1555	Arg Gly Ser Gly His 1560	Ser Glu Tyr
Ser Asp 1565	Ser Glu Gly His Ser 1570	Gly Val Ser His Thr 1575	His Ser Gly
His Thr 1580	His Gly Gln Ala Arg 1585	Ser Gln His Gly Glu 1590	Ser Gly Ser
Ala Ile 1595	His Gly Arg Gln Gly 1600	Thr Ile His Gly Gln 1605	Thr Gly Asp
Thr Thr	Arg His Gly Gln Ser	Gly His Gly Gln Ser	Thr Gln Thr

ES 2 929 579 T3

1610		1615		1620
Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Tyr				
1625		1630		1635
Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Gly Ser His Thr His Ser Gly				
1640		1645		1650
His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly Glu Ser Gly Ser				
1655		1660		1665
Thr Val His Gly Arg Gln Gly Thr Ile His Gly Gln Thr Gly Asp				
1670		1675		1680
Thr Thr Arg His Gly Gln Ser Gly His Gly Gln Ser Ile Glu Thr				
1685		1690		1695
Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Tyr				
1700		1705		1710
Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Val Ser His Thr His Ser Gly				
1715		1720		1725
His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly Glu Ser Glu Ser				
1730		1735		1740
Thr Val His Glu Arg Gln Gln Thr Thr His Gly Gln Thr Gly Asp				
1745		1750		1755
Ile Thr Glu His Gly His Ser Ser His Gly Gln Thr Thr Gln Thr				
1760		1765		1770
Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Tyr				
1775		1780		1785
Ser Asp Ser Glu Trp His Ser Gly Ser His Thr His Ser Gly His				
1790		1795		1800
Thr His Gly Gln Ala Gly Phe Gln His Gly Glu Ser Gly Ser Ala				
1805		1810		1815
Val His Gly Arg Gln Gly Thr Ile His Gly Gln Thr Gly Asp Thr				
1820		1825		1830
Thr Arg His Gly Gln Ser Gly His Gly Glu Ser Ile Gln Thr Gly				
1835		1840		1845

ES 2 929 579 T3

Ser	Arg	Thr	Ile	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Tyr	Ser
1850						1855					1860			
Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Gly	Ile	Ser	His	Thr	His	Ser	Gly	His
1865						1870					1875			
Thr	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Gly	Ser	Ser
1880						1885					1890			
Gly	His	Gly	Arg	Gln	Gly	Thr	Ala	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr
1895						1900					1905			
Thr	Arg	His	Ala	His	Tyr	Asp	His	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Arg	Gly
1910						1915					1920			
Ser	Arg	Thr	Ala	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Tyr	Ser
1925						1930					1935			
Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Gly	Val	Ser	His	Thr	His	Ser	Gly	His
1940						1945					1950			
Thr	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Gly	Ala	Ala
1955						1960					1965			
Val	His	Gly	Arg	Gln	Gly	Ile	Ile	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr
1970						1975					1980			
Thr	Arg	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Arg	Gly
1985						1990					1995			
Ser	Arg	Thr	Thr	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Tyr	Ser
2000						2005					2010			
Asp	Ser	Val	Gly	His	Ser	Gly	Val	Ser	His	Thr	His	Ser	Gly	His
2015						2020					2025			
Thr	His	Gly	Leu	Ala	Gly	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Gly	Ser	Ser
2030						2035					2040			
Gly	His	Gly	Arg	Gln	Gly	Thr	Leu	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr
2045						2050					2055			
Thr	Arg	His	Ala	His	Tyr	Gly	His	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Arg	Gly
2060						2065					2070			
Ser	Arg	Thr	Ala	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Ser	Glu	Tyr	Ser
2075						2080					2085			

ES 2 929 579 T3

Asp	Ser	Glu	Trp	His	Ser	Gly	Gly	Ser	His	Thr	His	Ser	Gly	His
2090						2095					2100			
Thr	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Ser	Gln	His	Gly	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala
2105						2110					2115			
Val	His	Gly	Arg	Gln	Gly	Thr	Ile	His	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr
2120						2125					2130			
Thr	Arg	His	Gly	Gln	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ser	Thr	Gln	Ile	Gly
2135						2140					2145			
Ser	Arg	Thr	Thr	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Gly	His	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
2150						2155					2160			
Xaa	Arg	His	Thr	Glu	Thr	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser
2165						2170					2175			
His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg
2180						2185					2190			
His	Gln	Gln	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	Arg
2195						2200					2205			
Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Ser	Glu	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Pro
2210						2215					2220			
Ser	Gly	Ser	Leu	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	His	Ser
2225						2230					2235			
Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Pro
2240						2245					2250			
His	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Arg	Ser
2255						2260					2265			
Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln
2270						2275					2280			
Ser	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Ser	Ala	Gly	Arg
2285						2290					2295			
Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
2300						2305					2310			
Val	Ser	His	Glu	Val	Gln	Asp	Thr	Val	His	Gly	His	Ser	Gly	Ser
2315						2320					2325			

Ser	Arg	Gly	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Leu	Val	Asp
2330						2335					2340			
Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln
2345						2350					2355			
Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Glu	Ser	Gly	Ala	Arg	Ser	Ala
2360						2365					2370			
Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	His	Glu	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg
2375						2380					2385			
His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Asp	Ser
2390						2395					2400			
Ser	Arg	His	Ala	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly	Phe	Arg
2405						2410					2415			
Thr	Ser	Thr	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser
2420						2425					2430			
Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser
2435						2440					2445			
Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Val	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser
2450						2455					2460			
Arg	Tyr	Pro	Gly	Ser	His	His	Glu	Asp	Gly	Ala	Gly	His	Gly	His
2465						2470					2475			
Thr	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Val	Glu	Thr
2480						2485					2490			
Ser	Ser	His	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Thr	Arg	Ser
2495						2500					2505			
Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Glu
2510						2515					2520			
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	Arg	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala
2525						2530					2535			
Val	Ser	Glu	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Pro	Ser	Gly	Ser	Gln	Phe	Ser
2540						2545					2550			
Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	His	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser

ES 2 929 579 T3

2555		2560		2565
Gly His 2570	Gly Gln Ala Gly	Pro His Pro His Ser 2575	His Gln Glu Ser 2580	
Ala Arg 2585	Gly Arg Ser Gly	Glu Arg Ser Gly Arg 2590	Ser Gly Ser Phe 2595	
Val Tyr 2600	Gln Val Ser Thr	His Glu Gln Ser Glu 2605	Ser Thr His Gly 2610	
Gln Thr 2615	Gly Pro Ser Thr	Gly Arg Gln Gly 2620	Ser Arg Asn Glu 2625	
Gln Ala 2630	Arg Asp Ser Ser	Arg His Ser Val Ser 2635	His Glu Gly Gln 2640	
Asp Thr 2645	Ile His Gly His	Ser Glu Ser Ser Ile 2650	Gly Gly Arg Gln 2655	
Gly Ser 2660	His His Glu Gln	Ser Val Asp Ser Ser 2665	Gly His Ser Gly 2670	
Ser His 2675	His Ser His Thr	Thr Ser Gln Gly Arg 2680	Ser Asp Ala Ser 2685	
Arg Gly 2690	Gln Ser Gly Ser	Arg Ser Ala Ser Arg 2695	Gln Thr Arg His 2700	
Glu Glu 2705	Gln Ser Gly Asp	Gly Tyr Arg His Ser 2710	Gly Ser Arg Leu 2715	
His Glu 2720	Ala Ser Thr Gln	Ala Asp Ser Phe Arg 2725	His Ser His Ser 2730	
Gly Gln 2735	Gly Gln Ser Ala	Gly Ser Arg Arg Ser 2740	Thr Leu Arg Gly 2745	
Ser Ser 2750	Val Asn Gln Asp	Ser Ala Ser Glu Gly 2755	His Ser Glu Asp 2760	
Ser Glu 2765	Arg Gln Ser Glu	Ser Ala Ser Arg Asn 2770	Pro His Gly Ala 2775	
Val Arg 2780	Glu Gln Ser Arg	Asp Val Ser Arg His 2785	Pro Arg Ser Tyr 2790	

ES 2 929 579 T3

His	His	Asp	Thr	Gly	Asn	His	Val	Gln	Ser	Ser	Ser	Val	Tyr	Ser
2795						2800					2805			
Asp	Thr	Thr	Thr	Ser	Lys	Glu	His	Gly	His	Phe	Gly	Ser	Leu	Ser
2810						2815					2820			
Gln	Asp	Ser	Ala	Tyr	His	Ser	Gly	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly	Ser	Pro
2825						2830					2835			
His	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Asn	Tyr	His	Ser	Glu	Gly	Thr	Glu	Arg
2840						2845					2850			
Glu	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Leu	Val	Trp	Arg	His	Gly	Ser	Tyr	Gly
2855						2860					2865			
Ser	Ala	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Glu	Ser	Arg	Phe	Arg	His	Ser	Gln
2870						2875					2880			
His	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Asn	Ser	Asn	Pro	Val	Val	Phe	Lys	Glu
2885						2890					2895			
Arg	Ser	Asp	Ile	Arg	Lys	Ala	Ser	Ala	Phe	Gly	Glu	Asp	His	Pro
2900						2905					2910			
Arg	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Pro	Gly	Leu	Tyr	Arg
2915						2920					2925			
His	Ser	Ser	Asp	Ile	Ser	Lys	Gln	Leu	Gly	Phe	Ser	Gln	Ser	Gln
2930						2935					2940			
Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu									
2945														

<210> 18
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus epidermidis

 <400> 18

Met	Lys	Lys	Leu	Ala	Phe	Ala	Ile	Thr	Ala	Ala	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala
1				5					10				15		

Val	Leu	Ser	His	His	Asp	Ala	Glu	Ala
			20					25

<210> 19
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus epidermidis

ES 2 929 579 T3

<400> 19

Trp Leu Asp Asn Arg Ala Phe Ser Lys Lys Phe Val Pro Val Val Met
1 5 10 15

Ala Thr Ser Val Ala Leu Phe Phe Leu Asn Leu Ala Phe Ala
20 25 30

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 20

Met Ala Lys Lys Phe Asn Tyr Lys Leu Pro Ser Met Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Leu Phe Gly Thr Ala Phe Thr Ala His Gln Ala Asn Ala
20 25

<210> 21

<211> 27

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 21

Met Lys Lys Arg Phe Leu Ser Ile Cys Thr Met Thr Ile Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Thr Thr Thr Met Val Asn Thr Ser Tyr Ala
20 25

<210> 22

<211> 30

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 22

Asn Leu Lys Lys Gln Ser Lys Leu Ile Leu Ile Phe Ile Cys Ile Phe
1 5 10 15

Thr Phe Phe Ile Met Ile Ile Gln Ser Gln Phe Leu Met Gly
20 25 30

<210> 23

<211> 26

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 23

Met Lys Ile Phe Lys Leu Thr Ser Leu Thr Leu Ala Ala Leu Thr Leu
1 5 10 15

Ala Phe Pro Phe Ser His Val Ala Gln Ala
20 25

<210> 24

<211> 28

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 24

Met Lys Lys Thr Val Ile Ala Ser Thr Leu Ala Val Ser Leu Gly Ile
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Gly Leu Ser Gly His Glu Ala His Ala
20 25

<210> 25

<211> 27

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 25

Met Lys Lys Asn Lys Phe Leu Val Tyr Leu Leu Ser Thr Ala Leu Ile
1 5 10 15

Thr Pro Thr Phe Ala Thr Gln Thr Ala Phe Ala
20 25

<210> 26

<211> 35

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 26

Met Lys Thr Arg Gln Asn Lys Tyr Ser Ile Arg Lys Phe Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ala Gln Ala
35

<210> 27

<211> 37

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 27

ES 2 929 579 T3

Met Lys Asn Asn Asn Glu Thr Arg Arg Phe Ser Ile Arg Lys Tyr Thr
1 5 10 15

Val Gly Val Val Ser Ile Ile Thr Gly Ile Thr Ile Phe Val Ser Gly
20 25 30

Gln His Ala Gln Ala
35

<210> 28
<211> 30
<212> PRT
<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 28

Met Lys Lys Lys Leu Ser Tyr Met Ile Thr Ile Met Leu Ala Phe Thr
1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Leu Gly Leu Phe Phe Asn Ser Ala His Ala
20 25 30

<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana

<400> 29

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 30
<211> 27
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 30

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 31
<211> 18
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 31

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 32
<211> 30
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 32

Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His
1 5 10 15

Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala
20 25 30

<210> 33
<211> 21
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 33

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
20

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 34

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 35
<211> 24
<212> PRT
<213> Sintética

<400> 35

Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cultivo celular o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del eccema en un ser humano que lo necesite, en donde dicha composición de cultivo celular comprende al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería seleccionada de *Bifidobacterium*, *Brevibacterium*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* u *Oenococcus*, y sus mezclas, en donde dicha cepa bacteriana modificada por ingeniería produce una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión recombinante que comprende (a) una señal de secreción, (b) una proteína filagrina y (c) un péptido de penetración celular, y en donde dicha composición farmacéutica comprende (I) dicha composición de cultivo celular y (II) un portador farmacéuticamente aceptable.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha al menos una cepa bacteriana modificada por ingeniería comprende al menos una cepa modificada por ingeniería de *Staphylococcus epidermidis*.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición de cultivo celular es una composición de cultivo de células vivas.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho eccema es un eccema leve, un eccema moderado, un eccema grave, o un eccema en las manos.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la secuencia de aminoácidos de filagrina comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16 o SEQ ID NO 17, y combinaciones de las mismas.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina comprende SEQ ID NO 1.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la secuencia de aminoácidos de la filagrina tiene al menos aproximadamente un 75 % de homología, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % de homología con SEQ ID NO 1.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de una solución acuosa, una emulsión, una crema, una loción, un gel o una pomada.

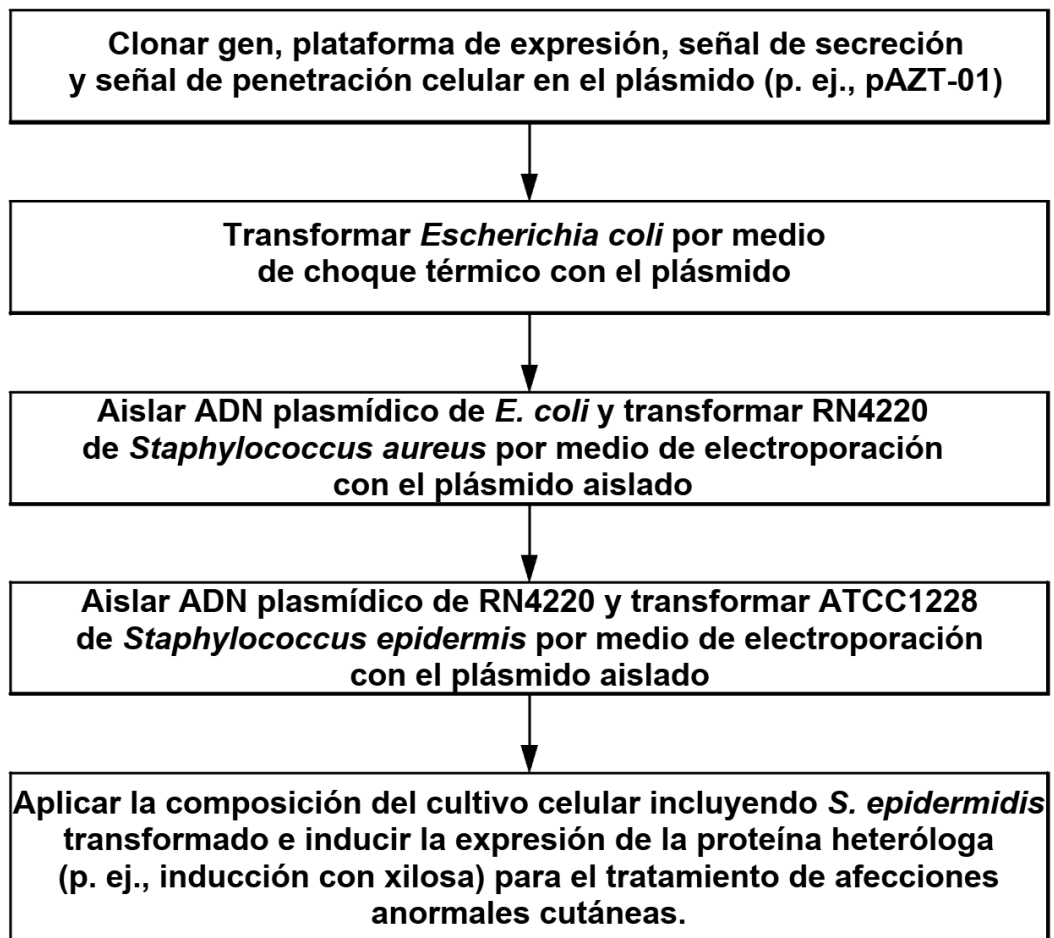


FIG. 1

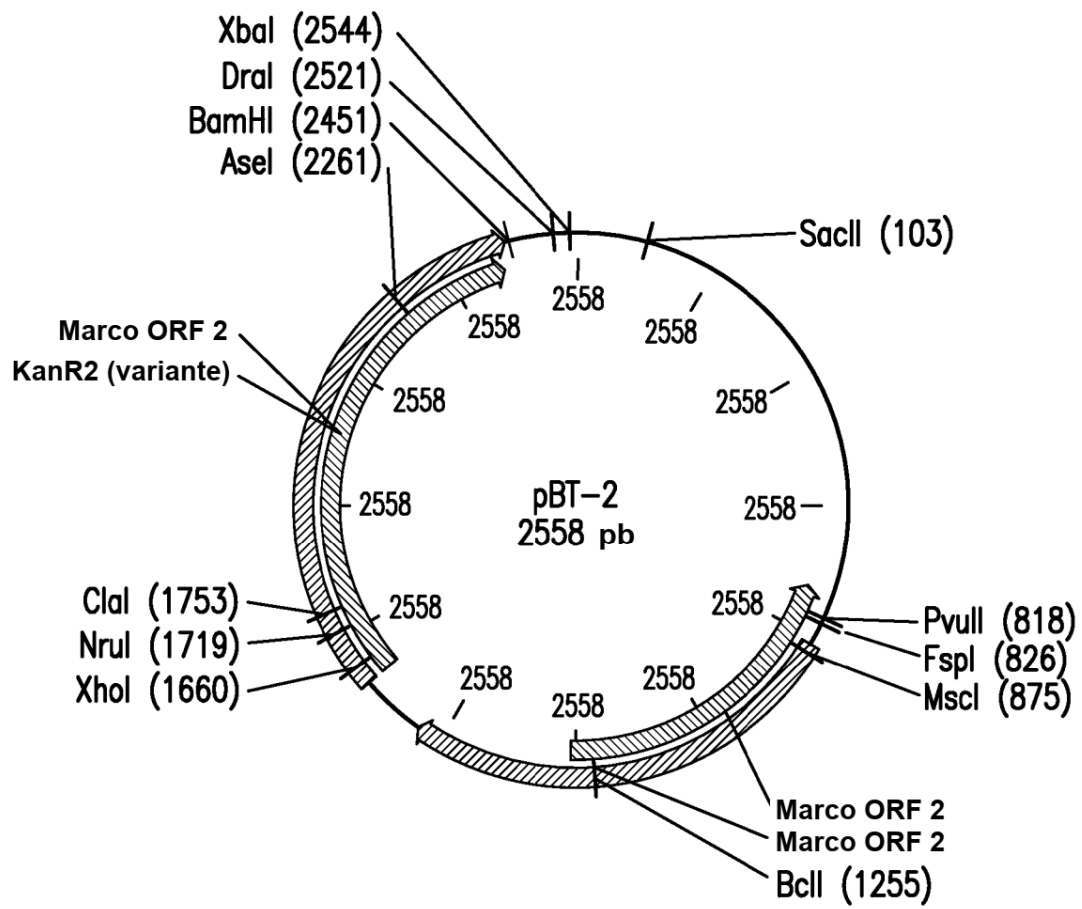


FIG. 2

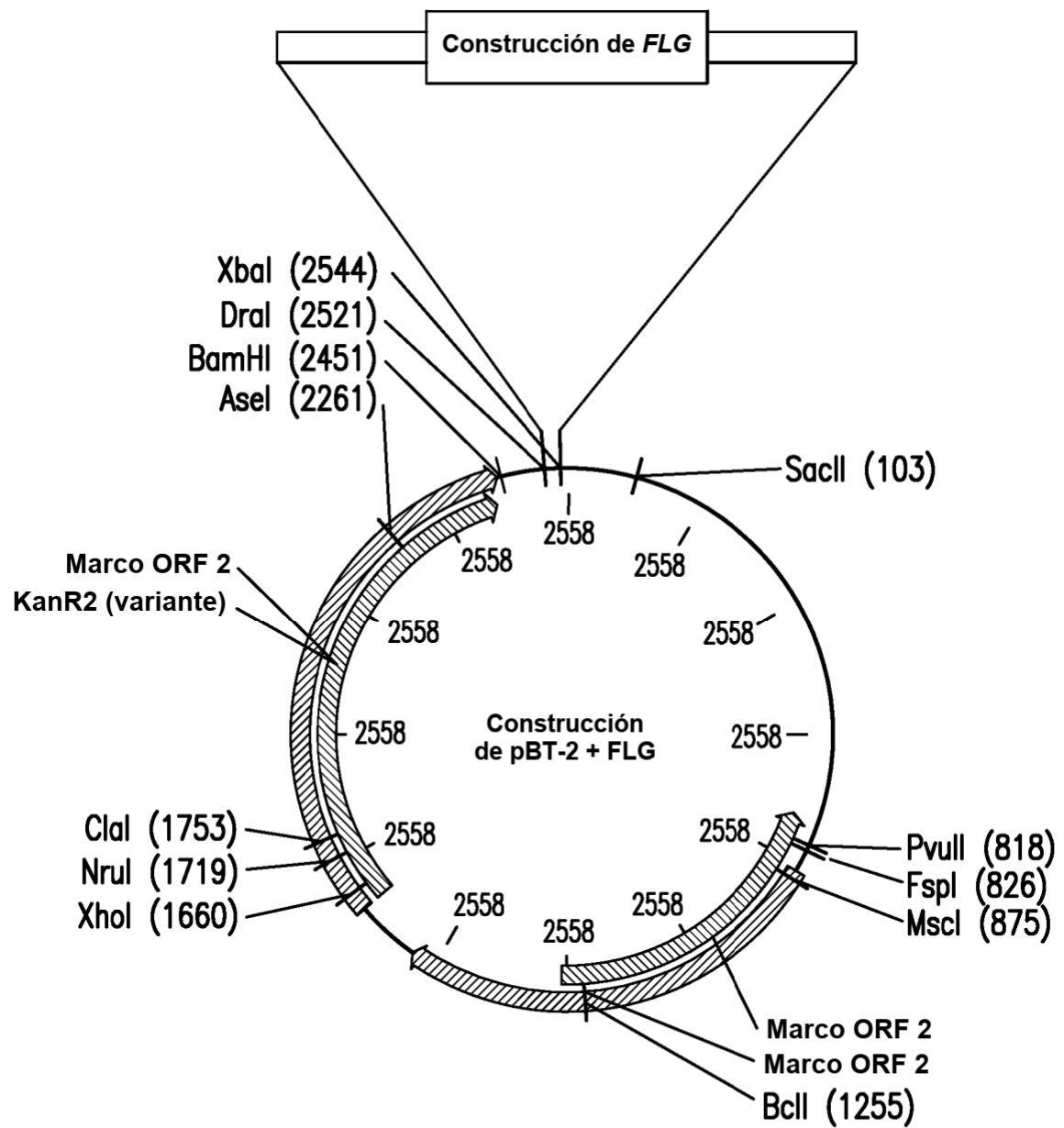


FIG. 3

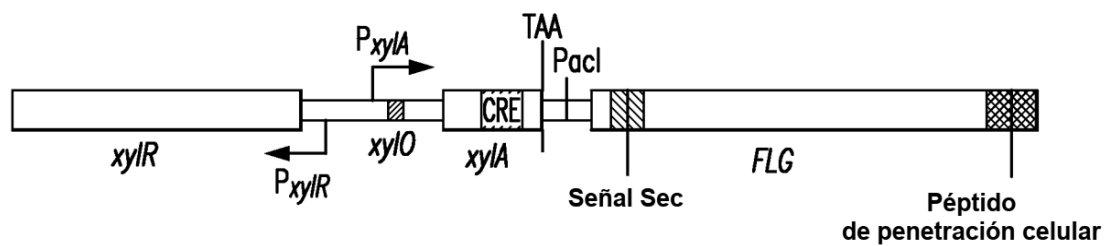


FIG. 4

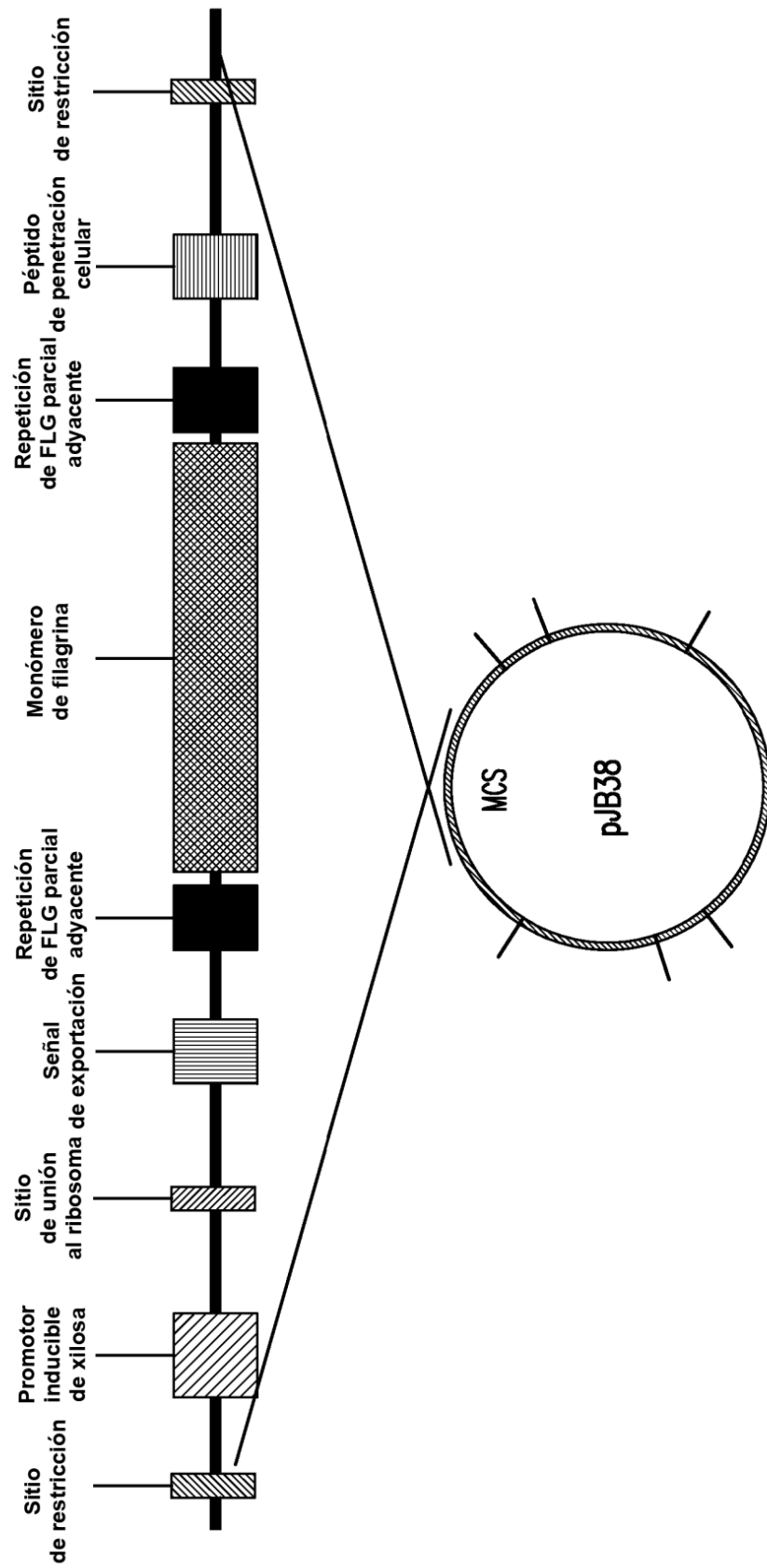


FIG. 5

Control-*S. epidermidis* ATCC12228

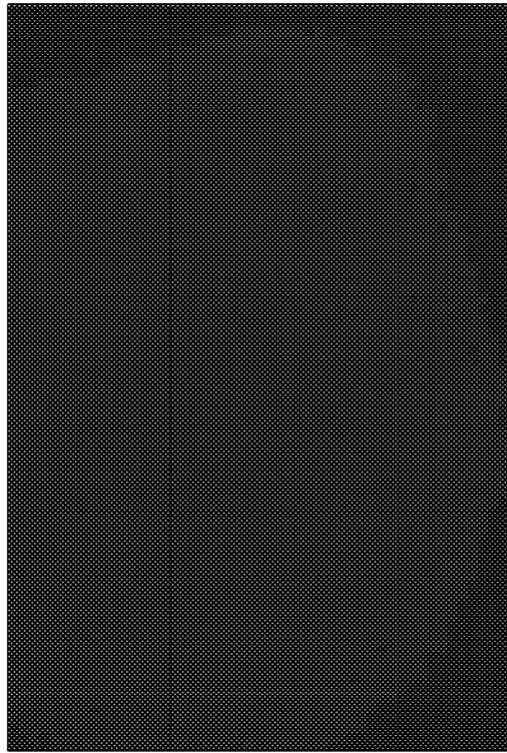


FIG. 6A

S. epidermidis ATCC12228 +pCM11-sGFP

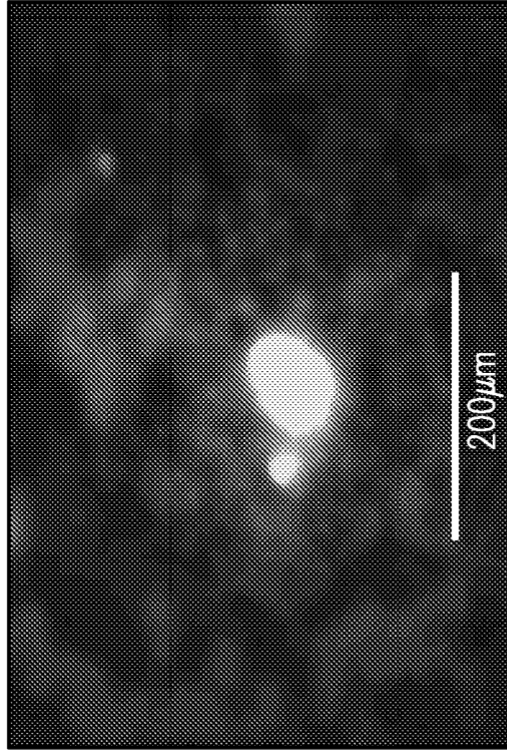


FIG. 6B

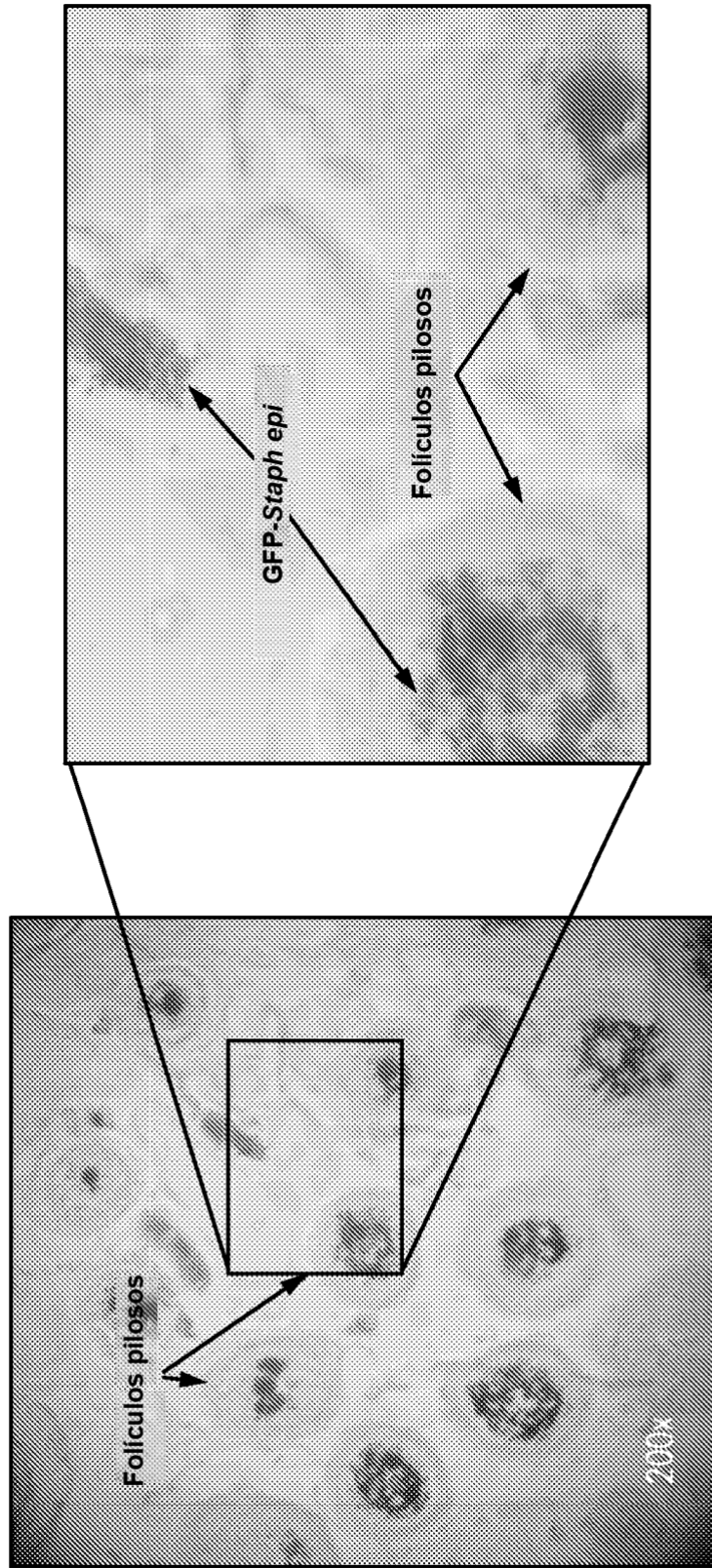


FIG. 7B

FIG. 7A

Experimento murino: microscopía de fluorescencia

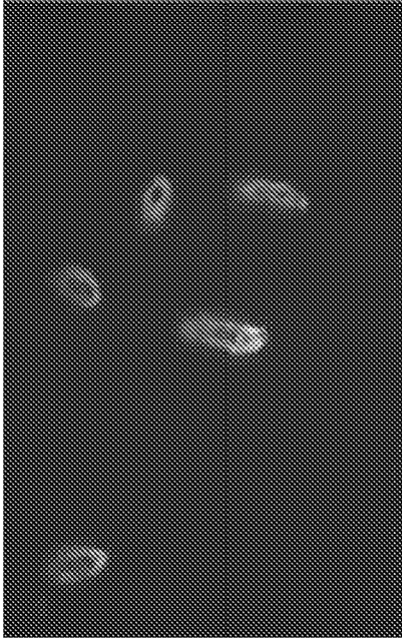


FIG. 8A

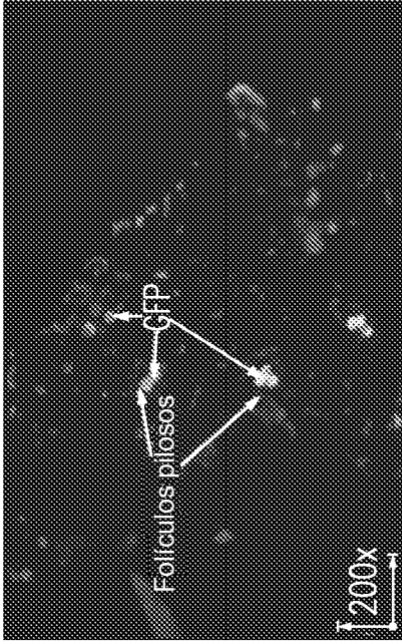


FIG. 8B



FIG. 8C