



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 469**

51 Int. Cl.:

C12N 15/57 (2006.01)

C12N 9/48 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97943188 .9**

86 Fecha de presentación : **13.10.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0959132**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.1999**

54 Título: **Ácido nucleico que codifica para receptor de tipo proteína cinasa.**

30 Prioridad: **18.10.1996 JP 8-297329**

73 Titular/es: **TAKARA BIO Inc.**
4-1, Seta 3-chome
Otsu-shi, Shiga, JP

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

72 Inventor/es: **Yokota, Shohei**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Ácido nucleico que codifica para receptor de tipo proteína cinasa.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un ácido nucleico que codifica para receptor proteína cinasa, que tiene duplicación en tandem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, un polipéptido, un método para la detección del ácido nucleico anterior y un kit para la detección.

10

Antecedentes de la técnica

La proliferación y diferenciación de las células, y las respuestas de las células a diversos estímulos se regula de manera estricta mediante varios factores de crecimiento. Se sabe que estos factores de crecimiento actúan a través de receptores que son específicos para los factores de crecimientos anteriores (Nicola, N.A., Annu. Rev. Biochem. 58, 45, 1989; Lowenberg, B., Blood 81, 281, 1991). De esos receptores, los receptores que contienen un dominio tirosina cinasa se clasifican como receptores tirosina cinasas (RTK).

15

Los RTK comprenden una región extracelular, una región transmembrana, así como una región intracelular que contiene un dominio tirosina cinasa y una yuxtamembrana entre la región transmembrana y el dominio tirosina cinasa, y se clasifican, en líneas generales, en cuatro tipos según las características estructurales y la homología de la secuencia de aminoácidos.

20

Los receptores de tipo I tienen una estructura monomérica, con dos secuencias de repetición ricas en cisteína en su región extracelular, y son ejemplos el receptor del EGF, HER2/neu y similares.

25

Los receptores de tipo II tienen una estructura que comprende dos subunidades cada una para α y β , que se unen mediante un enlace S-S en los que la cadena α es una región extracelular que contiene una secuencia de repetición rica en cisteína, y en los que la cadena β tiene una región transmembrana, una yuxtamembrana, y un dominio tirosina cinasa. Ejemplos son el receptor de la insulina y el receptor del IGF-1.

30

Los receptores de tipo III tienen una estructura monomérica que contiene cinco secuencias ricas en cisteína similares a la inmunoglobulina en su región extracelular y dos dominios de tirosina cinasa interrumpidas por un inserto de cinasa en su región extracelular. Ejemplos son receptor de PDGF, fms (receptor del CSF-1), kit (receptor del SLF) y similares.

35

Los receptores de tipo IV se parecen a los receptores de tipo III pero tienen tres secuencias de repetición similares a la inmunoglobulina, y es un ejemplo el receptor del FGF.

La tirosina cinasa similar a fms (denominada en lo sucesivo como FLT3; Matthews, W., Cell 65, 1143, 1991; Rosnet, O., Genomics 9, 380, 1991), que se expresa en las células leucémicas etc., también se denomina como cinasa hepática fetal 2 (FLK2) o STK-1, también se conoce como receptores de tipo III (Small, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 459, 1993; Lyman, S.D., Oncogene 8, 815, 1993; Rosnet, O., Blood 82, 1110, 1993; Agnes, F. Gene 145, 283, 1994).

40

En estos receptores tirosina cinasas, la agregación, tal como la dimerización, tiene lugar con la unión de un ligando, tal como un factor de crecimiento, a la región extracelular, dando como resultado así la activación de la cinasa. Aunque en estas tirosina cinasas, en la mayoría de los casos, se han encontrado en primer lugar sus ligandos y luego sus receptores, existen receptores cuyos ligandos siguen siendo desconocidos.

45

En lo que respecta a FLT3, que se ha mencionado en el mecanismo de proliferación de las células madre hematopoyéticas y la leucemia, tras el hallazgo del FLT3, se ha encontrado el ligando del FLT3 (Lyman, S.D., Cell 75, 1157, 1993; Hannum, C., Nature 368, 643, 1994). Como el ligando de FLT3 se expresa en prácticamente la mayoría de las células leucémicas, se asume que en la leucemia las células proliferan mediante un mecanismo de estimulación autocrina (Meierhoff, G., Leucemia 9, 1368, 1995). Además, también se ha notificado que el ARNm de FLT3 se expresa en células linfáticas leucémicas y células leucémicas mielocíticas (Birg, F., Blood 80, 2584, 1994; Da Silva, N., Leucemia 8, 885, 1994; Brasel, K., Leucemia 9, 1212, 1995; Drexler, H.G., Leucemia 10, 588, 1996). Sin embargo, sigue sin conocerse cómo la expresión de ARNm de FLT3 se asocia con la patología de la leucemia linfática y la leucemia mielocítica.

50

Se ha clonado un ADNc de FLT3 humano, y se han determinado la secuencia nucleotídica de ADNc y la secuencia de aminoácidos de la proteína FLT3 [O. Rosnet *et al.*, Blood, 82(4), 1110-1119 (1993)]. La presente situación, sin embargo, es que la estructura y la función de FLT durante la diferenciación de las células madre hematopoyéticas y las alteraciones malignas hacia células leucémicas no se han analizado bien.

55

60

65

Descripción de la invención

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa, en el que el ácido nucleico tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana y es útil para el diagnóstico de la leucemia, y para proporcionar un ácido nucleico que codifica para la yuxtamembrana anterior. Un segundo objeto de la presente invención es proporcionar un polipéptido que codifica el ácido nucleico anterior. Un tercer objeto de la presente invención es proporcionar un anticuerpo que puede unirse específicamente a una parte codificada por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana. Un cuarto objeto de la presente invención es proporcionar un ácido nucleico que puede unirse específicamente a un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana. Un quinto objeto de la presente invención es proporcionar un método para la detección del ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa y un kit para el mismo.

Convencionalmente, en lo que respecta al FLT3, se expresa el mismo receptor proteína cinasa, independientemente de los tipos de células y diferenciación [O. Rosnet *et al.*, Blood, 82 (4) 1110-1119 (1993)]. Como resultado de una investigación detallada e intensos estudios de la expresión de FLT3 en células leucémicas, sin embargo, los presentes inventores han encontrado de manera sorprendente un gen de receptor proteína cinasa que tiene una duplicación novedosa en tándem en una yuxtamembrana, y han encontrado que la duplicación en tándem anterior es somática, y que la expresión de FLT3 que tiene la duplicación en tándem anterior está asociada con la malignidad de la leucemia y un mal pronóstico, y la presente invención se ha completado de ese modo.

Por consiguiente, lo fundamental de la presente invención es tal como sigue:

[1] un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa, en el que el ácido nucleico tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana;

[2] el ácido nucleico según el punto [1] anterior, en el que el receptor proteína cinasa es un receptor tirosina cinasa;

[3] el ácido nucleico según el punto [2] anterior, en el que el receptor tirosina cinasa es similar a la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3);

[4] el ácido nucleico según uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia nucleotídica que codifica para una secuencia de aminoácidos tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 5 en la lista de secuencias en una yuxtamembrana;

[5] el ácido nucleico según uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia nucleotídica tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 6 a 15 en la lista de secuencias en una yuxtamembrana;

[6] un ácido nucleico que codifica para un mutante de duplicación en tándem de FLT3 tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NO: 16 a 20 en la lista de secuencias;

[7] un ácido nucleico que comprende una secuencia nucleotídica que codifica para un mutante de duplicación en tándem tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 21 a 25 en la lista de secuencias, o un ácido nucleico capaz de hibridarse a las mismas en condiciones estrictas, en el que el ácido nucleico tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica que codifica para una yuxtamembrana;

[8] un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem, en el que el ácido nucleico codifica para una secuencia de aminoácidos tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 5 en la lista de secuencias;

[9] un ácido nucleico tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 6 a 15 en la lista de secuencias, o un ácido nucleico capaz de hibridarse a la misma en condiciones estrictas, en el que el ácido nucleico tiene una duplicación en tándem;

[10] un polipéptido codificado por el ácido nucleico según uno cualquiera de los puntos [1] a [9] anteriores;

[11] un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 5, y 16 a 20 en la lista de secuencias;

[12] un polipéptido codificado por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, en el que el polipéptido resulta de al menos una delección, sustitución o adición de uno o más residuos aminoácidos en una secuencia de aminoácidos tal como se muestra mediante una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 5, y 16 a 20;

[13] un anticuerpo que puede unirse específicamente a una región codificada por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana de un receptor proteína cinasa;

[14] un ácido nucleico que puede unirse específicamente a un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana de un receptor proteína cinasa;

5 [15] un método para la detección de un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa y que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana que comprende:

Etapa (a): preparar una muestra de ácido nucleico humano;

10 Etapa (b): someter la muestra de ácido nucleico obtenida en la etapa (a) a una reacción de amplificación génica para proporcionar un fragmento de ácido nucleico mediante amplificación de una región que tiene una duplicación en tándem en una yuxtamembrana que puede encontrarse en un ácido nucleico que codifica para un receptor de proteína cinasa; y

15 Etapa (c): examinar la presencia de duplicación en tándem para el fragmento de ácido nucleico de la etapa (b);

[16] el método para la detección según el punto [15] anterior, caracterizado porque el método se utiliza en el diagnóstico de M2, M4 o M5 basado en la clasificación FAB (Francesa-Americana-Británica) de la leucemia mieloide aguda;

20 [17] un kit para la detección de un ácido nucleico que codifica para un receptor de proteína cinasa y que tiene una duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, caracterizado porque el kit comprende cebadores para amplificar una región que tiene una duplicación en tándem, en el que la región puede encontrarse en el gen del receptor proteína cinasa;

25 [18] el kit según el punto [17] anterior, caracterizado porque el kit se utiliza en el diagnóstico de M2, M4 o M5 basado en la clasificación FAB (Francesa-Americana-Británica) de la leucemia mieloide aguda; y

30 [19] uso del ácido nucleico según uno cualquiera de los puntos [1] a [9] anteriores para la detección de un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa y que tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura 1 es una vista que muestra una electroforesis en gel de agarosa del caso en el que se lleva a cabo RT-PCR con ARN obtenido a partir de células leucémicas derivadas de pacientes de LMA como molde. En la figura, los carriles 1 a 5 respectivamente muestran los resultados para pacientes que pertenecen a M1, M2, M3, M4 y M5 (pacientes M34) en la clasificación FAB y los carriles 6 a 9 respectivamente muestran los resultados para M1, M2 (pacientes M155), M3 y M4 (pacientes M162).

40 La figura 2 es una vista esquemática que muestra una duplicación en tándem en el exón 11 y exón 12 para M34, M155, M162, M810 y M839.

El mejor modo de llevar a cabo la invención

45 A continuación se explicará la presente invención.

50 El ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa de la presente invención tiene una duplicación en tándem en una región que codifica para una yuxtamembrana. El ácido nucleico de la presente invención que codifica para una proteína cinasa es un ácido nucleico que codifica para una tirosina cinasa, en particular una tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3). Para el diagnóstico de la leucemia, se utilizan ácidos nucleicos que codifican para la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3).

55 En la presente invención, la yuxtamembrana está presente entre la región transmembrana y el dominio cinasa del receptor proteína cinasa, y la yuxtamembrana construye una región de membrana intracelular junto con el dominio cinasa [O. Rosnet, *et al.*, Blood, 82 (4), 1110-1119 (1993)].

60 En la presente invención, la duplicación en tándem se refiere a una secuencia nucleotídica de FLT3 en la que una parte entera o una parte parcial de un ácido nucleico que codifica para una yuxtamembrana se repite una o más veces en la misma orientación. Las secuencias nucleotídicas de repetición anteriores pueden alinearse directamente una después de la otra, o pueden contener secuencias nucleotídicas opcionales entre cada una de las secuencias nucleotídicas de repetición. Además, el número de bases duplicadas no se limita de manera particular. Además, pueden existir mutaciones de delección, sustitución o adición de una o más bases en una parte de una secuencia nucleotídica entre las duplicaciones en tándem correspondientes. En la duplicación en tándem de la presente invención, la duplicación en tándem puede detectarse como una mutación de longitud ("length mutation"). Por ejemplo, la duplicación en tándem 65 está contenida en el ADNc que tiene las secuencias nucleotídicas de las SEQ ID NOs: 6 a 10, y en el ADN genómico que tiene las secuencias nucleotídicas de las SEQ ID NOs: 11 a 15 como ácidos nucleicos que codifican para una yuxtamembrana.

Los ácidos nucleicos de FLT3 (ADNc o ADN genómico) tienen unas duplicaciones en tándem que se han encontrado recientemente en una secuencia nucleotídica de la yuxtamembrana de FLT3 se denominan M34 (SEQ ID NOs: 6 y 11), M155 (SEQ ID NOs: 7 y 12), M162 (SEQ ID NOs: 8 y 13), M810 (SEQ ID NOs: 9 y 14) y M839 (SEQ ID NOs: 10 y 15), respectivamente, y su vista esquemática se muestra en la figura 2. Casualmente, se desea que la duplicación en tándem en la presente invención tenga lugar dentro del marco de lectura. Las secuencias aminoácidas codificadas por las SEQ ID NOs anteriores: 6 a 10, se muestran en las SEQ ID NOs: 1 a 5.

El ácido nucleico de la presente invención se refiere a un ácido nucleico de mutante de tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3), en el que el ácido nucleico tiene la duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana. Las secuencias aminoácidas de una yuxtamembrana que tienen la duplicación en tándem se muestran, por ejemplo, en las SEQ ID NOs: 1 a 5 tal como se mencionó anteriormente, y los ácidos nucleicos de la presente invención son los que comprende las secuencias nucleotídicas FLT3 que codifican para estas secuencias aminoácidas. Concretamente, por ejemplo, los ácidos nucleicos presentes son los que comprenden las secuencias nucleotídicas mostradas por las SEQ ID NOs: 6 a 15. Más particularmente, un ácido nucleico de un mutante de una duplicación en tándem de FLT3 que comprende un ácido nucleico de una yuxtamembrana incluye, por ejemplo, ácidos nucleicos que codifican para mutantes de duplicación en tándem de FLT3 mostrados por las SEQ ID NOs: 16 a 20, más concretamente, ácidos nucleicos que comprenden secuencias nucleotídicas que codifican para mutantes de duplicación en tándem de FLT3 mostrados mediante las SEQ ID NOs: 21 a 25. Además, pueden ser un ácido nucleico capaz de hibridarse al ácido nucleico anterior en condiciones estrictas, y que tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica que codifica para una yuxtamembrana.

Además, el ácido nucleico de la presente invención se refiere a un ácido nucleico de FLT3 que codifica para una yuxtamembrana y que tiene una duplicación en tándem, incluyendo el ácido nucleico, por ejemplo, un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem, en el que el ácido nucleico codifica para secuencias aminoácidas mostradas mediante las SEQ ID NOs: 1 a 5, concretamente, ácidos nucleicos mostrados mediante las SEQ ID NOs: 6 a 15, o un ácido nucleico tiene una duplicación en tándem capaz de hibridarse a esos ácidos nucleicos en condiciones estrictas.

En el presente documento, hibridación en condiciones estrictas se refiere a la hibridación con los ácidos nucleicos, en el que la hibridación comprende, por ejemplo, incubación de membrana inmovilizada con ácido nucleico con una sonda a 50°C durante de 12 a 20 horas en SSC 6 x, en el que SSC 1 x indica NaCl 0,15 M, citrato de sodio 0,015 M, pH 7,0, que contiene SDS al 0,5%, albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA), polivinilpirrolidona al 0,1%, Ficol 400 al 0,1%, y ADN de espermatozoos desnaturalizado de salmón al 0,01%, aunque no se limita a las condiciones anteriores.

El ácido nucleico de la presente invención puede obtenerse mediante, por ejemplo, el siguiente método.

En primer lugar, se detectan las células en las que tiene lugar la mutación de longitud mediante la síntesis de ADNc por parte de una transcriptasa inversa con ARN como molde, el ARN purificado de diversas células patológicas, particularmente células de leucemia, después de eso se lleva a cabo una reacción de amplificación de ADN utilizando cebadores que se dirigen a una región que codifica para una yuxtamembrana de un receptor proteína cinasa deseado, y se compara la longitud de los fragmentos de ADN amplificados mediante un método de electroforesis. Además, es posible identificar si una mutación es o no una duplicación en tándem determinando una secuencia nucleotídica del fragmento de ADN amplificado obtenido.

A continuación, puede obtenerse ADNc que codifica para una receptor proteína cinasa, teniendo el ADNc la duplicación en tándem novedosa de la presente invención, mediante la síntesis de ADNc por parte de una transcriptasa inversa con el ARN obtenido a partir de las células en las que tiene lugar la duplicación en tándem, después de eso se lleva a cabo una reacción de amplificación de ADN utilizando cebadores que pueden amplificar de manera específica el ADNc de un receptor proteína cinasa deseado.

El ácido nucleico de la presente invención también puede obtenerse utilizando como molde ADN genómico, el ADN genómico purificado a partir de células patológicas.

En la presente invención, se seleccionan células leucémicas como las células patológicas, y preferiblemente se selecciona como diana el FLT3 como el receptor proteína cinasa.

Un gen de FLT3 comprende 21 exones, y alternativamente, la yuxtamembrana se codifica en 18 pb en el lado 3' del exón 10 y 117 pb en el lado 5' del exón 11 [O. Rosnet, *et al.*, Oncogene, 6, 1641-1650 (1991)]. Los cebadores que cubren la región del exón 11 y el exón 12 pueden seleccionarse como cebadores utilizados en la reacción de amplificación de ADN. Ejemplos de las secuencias nucleotídicas se muestran en las SEQ ID NOs: 26 y 27. Casualmente, el exón 12 y 16 pb en el lado 3' del exón 11 codifican una parte parcial del dominio tirosina cinasa.

Los fragmentos amplificados de ADN tal como se muestra mediante las SEQ ID NOs: 6 a 10 se obtienen cuando se utilizan ARN como patrón para la reacción de amplificación de ADN, y los fragmentos amplificados de ADN tal como se muestran mediante las SEQ ID NOs: 11 a 15 se obtienen cuando se utilizan ADN genómico como patrón. Como resultado, se confirma que estos fragmentos resultantes tienen una duplicación en tándem dentro del marco de lectura dentro del exón 11 o los exones 11 a 12.

Alternativamente, las secuencias nucleotídicas de ADNc que codifican para una longitud completa de FLT3 y que tiene la duplicación en tándem dentro del marco de lectura anterior se muestran en las SEQ ID NOs: 21 a 25.

El polipéptido de la presente invención es un polipéptido codificado por los ácidos nucleicos anteriores. Concretamente, puede ponerse a modo de ejemplo un polipéptido que comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1 a 5, y mutantes de duplicación en tándem de FLT3 tal como se muestran mediante las SEQ ID NO: 16 a 20.

El polipéptido de la presente invención puede obtenerse mediante la purificación a partir de células que expresan el polipéptido, y también pueden obtenerse empleando procedimientos de modificación génica convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse un mutante de duplicación de tándem de FLT3 mediante la inserción de los ácidos nucleicos anteriores en un vector de expresión adecuados, y a continuación expresar el producto en un huésped adecuado. Además, puede obtenerse un polipéptido con sólo una yuxtamembrana de un receptor proteína cinasa de la presente invención mediante la inserción de un fragmento de ADN que codifica para una yuxtamembrana solo al vector de expresión anterior.

Además, el polipéptido de la presente invención puede expresarse como una proteína de fusión. Por ejemplo con el fin de aumentar las cantidades de expresión de una proteína deseada, se añade una cadena peptídica N-terminal derivada de otra proteína al extremo N de la proteína deseada, o se añade una cadena peptídica adecuada al extremo N o al extremo C de la proteína deseada para expresar el polipéptido resultante, de manera que puede facilitarse la purificación de la proteína deseada utilizando un vehículo de resina que tiene afinidad por la cadena peptídica.

El polipéptido presente también engloba un polipéptido codificado por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, en el que el polipéptido resulta de al menos una delección, sustitución o adición de uno o más residuos de aminoácidos en secuencias de aminoácidos de la presente invención, por ejemplo, SEQ ID NOs: 1 a 5, 16 a 20 en la lista de secuencias. En otras palabras, puede darse el caso en el que no tengan lugar mutaciones en las secuencias aminoacídicas en la región codificada por ácidos nucleicos duplicados en tándem, y la delección, sustitución o adición de residuos aminoacídicos tiene lugar en otras partes de las secuencias aminoacídicas; o el caso en el que la delección, sustitución o adición de residuos de aminoácidos tiene lugar en las secuencias de aminoácidos de la región codificada por ácidos nucleicos duplicados en tándem. La introducción de la delección, sustitución o adición de los residuos de aminoácidos puede llevarse a cabo fácilmente mediante la introducción de mutación en la secuencia de ácido nucleico deseada mediante un método que utiliza endonucleasas de restricción, nucleasas y similares, o un método para llevar a cabo mutagénesis específicas puntuales [W. Ito, *et al.*, Gene, 102, 67-70 (1991)] etc., incorporando así la secuencia de ácido nucleico mutada en un vector de expresión para expresar el producto en una célula huésped adecuada.

En la presente invención, el anticuerpo se refiere a un anticuerpo que puede unirse específicamente a una región codificada por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana del receptor proteína cinasa. Con el fin de obtener el anticuerpo, por ejemplo, el anticuerpo se obtiene como antisuero inmunizando animales con un péptido que tiene las secuencias aminoacídicas de SEQ ID NOs: 1 a 5 junto con un adyuvante mediante un método convencional. Además, el anticuerpo puede obtenerse como un anticuerpo monoclonal mediante un método descrito en G. Galfare *et al.*, Nature, 266, 550-552 (1997).

En la presente invención, no se limita particularmente el ácido nucleico que puede unirse específicamente a los ácidos nucleicos que tienen una duplicación en tándem que se produce en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana del receptor proteína cinasa, y se ilustra mediante un ADN antisentido de ADN de doble cadena que tenga una duplicación en tándem o un ARN que corresponda con el ADN antisentido.

El método para la detección de un ácido nucleico de la presente invención comprende las siguientes etapas: etapa (a): obtener una muestra de ácido nucleico humano; etapa (b): someter la muestra de ácido nucleico obtenida en la etapa (a) anterior a una reacción de amplificación génica para proporcionar un fragmento de ácido nucleico obtenido mediante la amplificación de una región que tiene una duplicación en tándem en una yuxtamembrana, en el que la región puede encontrarse en un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa; y etapa (c): examinar la presencia de duplicación en tándem para el fragmento de ácido nucleico de la etapa (b) anterior.

En primer lugar, se describirá la etapa (a). No se limita particularmente la muestra de ácido nucleico humano que puede utilizarse en la presente invención, siempre que sea un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa, tendiendo el ácido nucleico una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, tal como ADN genómico, ADNc, o ARNm. La muestra de ácido nucleico humano puede prepararse mediante un método conocido llevado a cabo de manera convencional, incluyendo, por ejemplo, un método descrito en Molecular cloning: a laboratory manual, 2ª edic. (T. Maniatis *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, publicado en 1989).

En segundo lugar, se describirá la etapa (b). La muestra de ácido nucleico y los cebadores adecuados se utilizan para amplificar un ácido nucleico que codifica para una región que contiene el sitio de mutación que puede encontrarse en una yuxtamembrana del receptor proteína cinasa de interés para obtener un fragmento de ácido nucleico deseado. No se limita particularmente el método para llevar a cabo la reacción de amplificación de ADN que puede utilizarse en esta etapa, siempre que sea un método que pueda amplificar la región anterior, y puedan utilizarse métodos de amplificación de ácido nucleico, tal como un método de amplificación de ácido nucleico que utilice un método de RT-PCR, método de PCR, o ARN polimerasas (patentes japonesas abiertas a consulta por el público números Hei 2-5864

y Hei 7-203999), o un método de amplificación con sustitución de cadena ("strand substitution amplification method") (publicación de patente japonesa examinada número Hei 7-114718 y patente japonesa abierta a consulta por el público número Hei 7-88242). Entre ellos, se utilizan preferiblemente el método de RT-PCR o el método de PCR.

5 La región que va amplificarse que tiene la duplicación en tándem en una yuxtamembrana incluye, por ejemplo, en el caso de FLT3, una región que contiene una parte completa o parcial de la región desde 18 pb en el extremo 3' del exón 10 hasta 117 pb en el extremo 5' del exón 11, sin limitarse particularmente a la misma, siempre que la región contenga un sitio de exón 11.

10 Los cebadores utilizados en el método de RT-PCR o en el método de PCR no se limitan particularmente, siempre que sean cebadores que puedan amplificar un fragmento de ADN que contenga el sitio de mutación anterior. Concretamente, puede ilustrarse un par de cebadores que tiene secuencias nucleotídicas tal como se muestran en las SEQ ID NOs: 26 y 27 en la lista de secuencias. Además, no se limitan particularmente las condiciones de PCR, y en la reacción de PCR pueden utilizarse condiciones conocidas llevadas a cabo de manera convencional.

15 En tercer lugar, se describirá la etapa (c). En esta etapa, se examina la presencia de duplicación en tándem para el fragmento de ácido nucleico obtenido en la etapa (b). El método para la detección de la presencia de la duplicación en tándem no se limita particularmente, y es preferible que se utilice un método de comparación de longitudes de fragmentos de ADN amplificados mediante un método de electroforesis en gel de agarosa.

20 Además, puede utilizarse un método para examinar el poliformismo en la conformación de cadenas sencillas (SSCP) como método para la detección de mutación el cual puede utilizarse en esta etapa. Este método comprende el examen de las diferencias de una estructura de orden superior como las diferencias de movilidad en electroforesis, en el que la estructura de orden superior depende de una secuencia nucleotídica en la que el ADN de cadena sencilla se forma mediante interacción intramolecular (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 2766-2770, 1989). La presencia o ausencia de mutación puede detectarse sometiendo el fragmento de ácido nucleico obtenido en la etapa (b) a electroforesis en las condiciones descritas en la publicación mencionada anteriormente, y comparando su movilidad con la del fragmento de ácido nucleico derivado de un receptor proteína cinasa normal.

30 Otros métodos de detección incluyen un método en el que se altera la etapa (c) anterior a otro método de detección de mutación. Para la detección de la mutación, puede utilizarse un método conocido para la detección de mutación, tal como un método de hibridación que utiliza un fragmento de ADN adecuado que contiene un sitio de mutación como sonda, o método DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis - electroforesis en gel con gradiente desnaturalizante) [Val C. Sheffield *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 232 - 236 (1989)]. Además, se conoce un método para la detección de mutación que utiliza proteína MutS (patente japonesa abierta a consulta por el público número 7-327698).

La mutación puede identificarse mediante la secuenciación de la secuencia nucleotídica para un fragmento de ADN en el que se confirma una mutación de longitud mediante el método mencionado anteriormente. Para secuenciar la secuencia nucleotídica, puede emplearse un método convencionalmente utilizado, que incluye, por ejemplo, un método que comprende clonar un fragmento de ADN amplificado en un vector adecuado y determinar la secuencia nucleotídica utilizando un fragmento amplificado *per se* como molde.

45 Tal como se describió anteriormente, la presente invención proporciona un uso de un ácido nucleico de la presente invención descrito anteriormente para la detección de un ácido nucleico que codifica para un receptor proteína cinasa, en el que el ácido nucleico tiene una duplicación en tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana.

El método para la detección de un ácido nucleico de la presente invención puede utilizarse en el diagnóstico de M2, M4, y M5 basado en la clasificación FAB (francesa - americana - británica) de la leucemia mieloide aguda (LMA). Basándose en la clasificación FAB (francesa - americana - británica), los tipos patológicos de LMA se clasifican en seis clases como M1 (mieloblástica, sin potencial de maduración), M2 (mieloblástica, con potencial de maduración), M3 (promielocítica), M4 (mielomonocítica), M5 (monocítica) y M6 (eritroleucemia) (Shin Rinsho Kensa Gishi Koz, 10, Ketsuekigaku, 75, Igaku-Shoin).

55 Se sabe que los pacientes que albergan el gen FLT3 que tiene la duplicación en tándem de la presente invención pertenecen a las clases M2, M4, y M5 anteriores, y los pacientes vuelven a tener los síntomas que le conducen a la muerte incluso con una remisión transitoria de los síntomas, de manera que su pronóstico es malo. Por tanto, según el método de detección de la presente invención, puede proporcionarse un método para examen útil para el juicio patológico de la LMA.

60 A propósito de los pacientes anteriores, la detección de mutación utilizando ADN genómico de mielocitos de un paciente obtenido en el momento en que se lleva a cabo la remisión de los síntomas, y como resultado, no se encuentran duplicaciones en tándem en una yuxtamembrana. Por tanto, se supone que esta mutación es una mutación somática.

65 Además, el ácido nucleico de la presente invención, que tiene una duplicación en tándem, sirve como marcador para el síndrome mielodisplásico (MDS - myelodysplastic syndrome), que se desarrolla en un estadio previo de la leucemia, la LMA con displasia, y similares, así como LMA clasificada en base a la clasificación FAB. Por tanto, el

método de detección de la presente invención es un método para el examen que es útil para el juicio patológico de estas enfermedades.

Utilizando el método de detección anterior, puede proporcionarse un kit de detección de un ácido nucleico de la presente invención. Concretamente, existe un kit para la detección de un ácido nucleico mediante el método de detección descrito anteriormente, codificando el ácido nucleico para un receptor proteína cinasa y teniendo una duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, caracterizado porque el kit comprende cebadores para amplificar una región que tiene una duplicación en tándem, en el que la región puede encontrarse en el gen del receptor proteína cinasa.

El diagnóstico de la LMA anterior, etc., puede llevarse a cabo fácilmente utilizando un kit de este tipo.

En la presente invención, puede detectarse además un polipéptido codificado por un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem tal como se describió anteriormente mediante las etapas mostradas a continuación:

etapa 1: obtener una muestra de proteína humana, y

etapa 2: examinar la presencia de duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana de la muestra de proteína obtenida en la etapa 1 anterior.

En primer lugar, se describirá la etapa 1. La muestra de proteína humana puede prepararse preparando una proteína de membrana a partir de una célula que se supone que tiene el polipéptido de la presente invención expresada en ella (por ejemplo, una célula leucémica, en el caso de FLT3).

En segundo lugar, se describirá la etapa 2. El método para la detección de las mutaciones de duplicación en tándem no se limita particularmente, y puede llevarse a cabo utilizando un anticuerpo marcado que puede unirse específicamente a la yuxtamembrana codificada por un ácido nucleico que tiene una mutación de duplicación en tándem.

Esta etapa puede, por ejemplo, llevarse a cabo mediante un método que comprende someter la muestra de proteína obtenida en la etapa 1 a SDS-PAGE para separar las proteínas, y detectar posteriormente la proteína deseada mediante un método de inmunotransferencia.

En otra realización de la presente invención, puede proporcionarse un método para regular la proliferación, la respuesta inmunológica y la transmisión de información de señales de las células leucémicas, células madre hematopoyéticas, etc. utilizando los ácidos nucleicos y polipéptidos anteriores, o los ácidos nucleicos o anticuerpos que pueden unirse específicamente a los mismos.

Entre ellas, una realización preferida incluye una aplicación a la inmunoterapia para tumores. Convencionalmente, se ha sabido que los péptidos específicos de tumor de proteínas específicamente expresadas en las células tumorales sirven como dianas de las respuestas inmunológicas de las células T frente a las células tumorales. En un método para llevar a cabo la aplicación, pueden utilizarse las técnicas descritas en los siguientes informes, por ejemplo. Concretamente, se aíslan las células T CD4+ restringidas a HLA-DR, reaccionando las células de manera específica con el péptido ras que resulta de la sustitución del aminoácido 12° glicina con otro aminoácido en las células T humanas (Jung, S., J. Exp. Med. 173, 273, 1991), y puede derivarse un LTC (linfocitos T citotóxicos) que reconoce un péptido que consiste en ocho aminoácidos que incluyen el sitio de mutación para la mutación del aminoácido 61° a partir de un ratón inmunizado con un virus vaccinia recombinante que puede producir proteína ras, que tiene una mutación en el aminoácido 61° (Skipper, J., J. Exp. Med. 177, 1493, 1993). Además, en un ratón inmunizado con una proteína ras mutante soluble preparada mediante recombinación génica, puede suprimirse la proliferación *in vivo* de las células tumorales que tienen la misma mutación (Fenton, R.G., J. Natl. Cancer Inst. 85, 1294, 1993), y puede obtenerse un LTC que muestra actividad citotóxica frente a células tumorales que expresan el mismo ras mutante a partir de esplenocitos sensibilizados con el péptido ras mutante (Peace, D.J., J. Exp. Med. 179, 473, 1994). Por otra parte, la proteína quimérica bcr-abl, que se detecta a menudo en la leucemia mielocítica crónica, posee una actividad tirosina cinasa elevada y juega un papel clave en la aparición de la leucemia y la proliferación de células leucémicas. Mediante la inmunización con un péptido en la proximidad del sitio de fusión de esta proteína de fusión, pueden obtenerse células T reactivas frente a esta proteína de fusión (Chen, W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 1468, 1992). Además, el ADN antisentido o el ARN que corresponde al gen de fusión puede suprimir la proliferación de los tumores que expresan *in vivo* este gen (Skorski, T., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4504, 1994).

Por tanto, es posible obtener células T reactivas frente a un receptor proteína cinasa que comprenda el péptido de la presente invención, en la que el péptido se codifica mediante un ácido nucleico que tiene una duplicación en tándem que se produce en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, y regular la proliferación de células que expresan la cinasa anterior mediante la inmunización con el péptido anterior.

Además, cuando la presencia de la duplicación en tándem de la presente invención está implicada en la regulación de la proliferación celular, es posible regular el mecanismo de señalización con ADN antisentido o ARN para que el gen anterior regule la proliferación celular.

Cuando se une un ligando a una región extracelular, el receptor proteína cinasa experimenta un cambio de conformación para formar un dímero, dando como resultado una mayor actividad del dominio cinasa en la región intracelular, mediante lo cual tiene lugar la autofosforilación o fosforilación de un sustrato de la cinasa anterior. En estas etapas, están implicadas diversas moléculas señalizadoras, y la información transmitida a las células provoca diversos fenómenos biológicos, tales como cambios morfológicos celulares, movimiento celular, morfogénesis, proliferación celular, alteración maligna, diferenciación, y apoptosis. Se ha notificado que las células leucémicas mielocíticas de malignidad elevada poseen una fuerte afinidad por el ligando de FLT3 y favorecen la proliferación celular (Piacibello, W., Blood 86, 4105, 1995; Lisovsky, M., Blood 86, 22a, 1995; McKenna H., J. Exp. Hematol. 24, 378, 1996; Dehmel, U., Leucemia 10, 261, 1996). En las células que expresan el mutante de la duplicación en tándem de FLT3 de la presente invención, se espera que el sistema para la señalización desde el ligando de FLT3 esté muy activado. Las células madre hematopoyéticas que expresan el mutante se proporcionan, por tanto, como una fuente de células madre hematopoyéticas que poseen un gran potencial de proliferación. Comparando las células madre hematopoyéticas con las células que expresan FLT3 normal, pueden proporcionarse materiales y métodos adecuados para la selección de diversos fármacos.

Tal como se describió anteriormente, mediante la utilización de un método de la presente invención, es aplicable al examen y el tratamiento de enfermedades de células sanguíneas, enfermedades de células madre hematopoyéticas, y otras enfermedades.

La presente invención se describirá con más detalle a continuación en el presente documento mediante ejemplos, sin embargo, la presente invención no está limitada por esos ejemplos.

Ejemplo 1

1) *Análisis del patrón de expresión génica de FLT3*

En 80 casos de pacientes con leucemia aguda (50 casos de LLA infantil (leucemia linfoblástica aguda), 30 casos de LMA adulta) se llevó cabo el análisis de la expresión génica de FLT3 mediante el método de RT-PCR. Los cebadores utilizados se diseñaron para tener secuencias nucleotídicas tal como las mostradas mediante las SEQ ID NOs: 26 y 27 en la lista de secuencias, y para cubrir y amplificar completamente una región transmembrana a través de una yuxtamembrana. Utilizando la pareja de cebadores anterior el producto de ADN amplificado resultado es de 366 pb en longitud, cuando se ha transcrito un FLT3 normal.

Se extrajo ARN total a partir de sangre periférica o mielocitos derivados del paciente anterior con un reactivo Trizol (fabricado por LifeTech), seguido de la reacción de amplificación de ADN utilizando un kit de RT-PCR (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) y un termociclador (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) en las siguientes condiciones. El ADNc se sintetizó a partir de ARN total utilizando una transcriptasa inversa. En 50 μ l de una mezcla de reacción que contiene 1 μ l del ADNc (equivalente a 40 ng de un ARN total), mezcla de dntp 200 μ M, tampón de PCR 1 x, 2 U de ADN polimerasa Taq, y 20 pmoles de cada uno de los cebadores anteriormente descritos, se calentó la mezcla de reacción a 94°C durante 5 minutos, y después de eso se repitió 35 veces un ciclo térmico que consiste en 64°C durante 30 segundos, 72°C durante 45 segundos, y 94°C durante 30 segundos, y, a continuación, finalmente se trató a 72°C durante 5 minutos. Para comprobar la calidad de ARN, se llevó a cabo una RT-PCR de la misma manera excepto en que se utilizó una pareja de cebadores mostrada mediante las SEQ ID NOs: 28 y 29 de la lista de secuencias, con la β -actina como diana. Los productos de ADN amplificados obtenidos de esta manera se sometieron a electroforesis sobre un gel de agarosa del 2 al 3% (fabricado por FMC) que contiene bromuro de etidio, y se detectaron con radiación UV. Un ejemplo del patrón de electroforesis se muestra en la figura 1, y los resultados se muestran en la tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Subtipo FAB	Número de casos examinados	Número de expresión de ARNm positiva de FLT3 (%)	Mutación de longitud (%)
LMA total	30	22 (73%)	5 (17%)
M1	3	2 (67%)	0
M2	9	7 (78%)	1 (14%)
M3	8	5 (63%)	0
M4	5	4 (80%)	2 (40%)
M5	4	3 (75%)	2 (50%)
M6	1	1 (100%)	0
LLA total	50	39 (78%)	0
cLLA	27	24 (89%)	0
LLA de célula pre-B	13	11 (85%)	0
LLA de célula B	1	0	0
LLA de célula T	9	4 (44%)	0

Se observa a partir de la tabla 1 que se encontró el producto de transcripción del gen FLT3 en 39 casos (78%) de los 50 casos de LLA y en 22 casos (73%) de los 30 casos de LMA. Entre ellos, se detectó un producto de ADN amplificado más largo de las 366 pb esperadas en 5 casos (23%) de los 22 casos de LMA positivos a FLT3, de manera que se observó una mutación de longitud en el gen de FLT3. Casualmente, en cuatro casos (M34, M155, M810 y M839), se detectó una banda esperada de 366 pb y una banda más larga de la esperada. En un caso (M162), no se detectó la banda de 366 pb, y se detectó una banda más larga sola.

2) Análisis de secuencia nucleotídica del producto de mutación de longitud del gen FLT3

Para examinar con más detalle las mutaciones de longitud en el gen en los 5 casos anteriores, se purificó el producto de ADN amplificado a partir de un gel de agarosa, y se determinaron las secuencias nucleotídicas de las regiones del exón 11 y del exón 12. Como resultado, se confirmó que estas mutaciones de longitud resultaron de duplicaciones en tándem en secuencias nucleotídicas de la yuxtapuesta respectiva. Concretamente, se observó una duplicación en tándem de 39 pb o 60 pb dentro del exón 11 en los casos M43, M162, y M839; y se observó una duplicación en tándem de 26 pb que incluía un inserto de 4 pb (GGCA) en el caso M810. Además, se encontró que el caso M155 tenía una duplicación en tándem de 63 pb que comprende las primeras 16 pb del exón 12 inmediatamente posteriores al exón 11. Las secuencias nucleotídicas obtenidas se muestran en las SEQ ID NOS: 6 a 10 en la lista de secuencias, y una vista esquemática de estas duplicaciones en tándem se muestra en la figura 2.

De manera característica, estas duplicaciones en tándem se producen dentro del marco de lectura, y estas mutaciones se reflejan en los polipéptidos expresados realmente. Las secuencias aminoacídicas codificadas por estas secuencias nucleotídicas se muestran en las SEQ ID NOS: 1 a 5.

3) *Análisis de la secuencia nucleotídica de ADN genómico*

Se analizaron los productos de ADN amplificados obtenidos mediante PCR con ADN genómico de FLT3 derivado de mielocitos de los 5 casos anteriores de pacientes como moldes. La reacción de PCR se llevó a cabo en condiciones de amplificación tal que se añadieron 2 U de ADN polimerasa Taq (Takara Shuzo Co., Ltd.) a un tampón de PCR que contiene 50 ng de ADN genómico, 200 μ M de una mezcla de dntp, y 20 pmoles de cada uno de los cebadores, para dar un volumen total de 50 μ l. Para el exón 10 al exón 19, cada exón se sometió individualmente a una reacción de amplificación de ADN. De la misma manera se observó mutación de longitud que cuando se analizó ARNm en el caso en el que se amplificaron el exón 11 y el exón 12 con los cebadores de las SEQ ID NOs: 30 y 31, y los cebadores de las SEQ ID NOs: 32 y 33 en la lista de secuencias como parejas. Cuando se purificaron los productos de PCR utilizando QIAEXII (QIAGEN), clonado en el vector pcrl (Invitrogen), y se sometieron al análisis de las secuencias nucleotídicas, se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con las secuencias nucleotídicas de ADNc (SEQ ID n°: 21 a 25). Los resultados se muestran de manera colectiva en la figura 2.

15 Ejemplo 2

Análisis de mutaciones en yuxtamembrana de receptor proteína cinasa y su relación patológica

Para analizar las mutaciones en una yuxtamembrana del receptor proteína cinasa y su relación patológica, se muestra en la tabla 1 la relación entre la clasificación patológica de los síntomas y el gen de FLT3. Cinco casos que muestran duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana pertenecían a M2 (mieloblástica, con potencial de maduración), M4 (mielomonocítica), o M5 (monocítica) basándose en la clasificación FAB, y todos fueron casos en los que los pacientes volvieron a tener los síntomas que les conduce a la muerte incluso con una remisión transitoria de los síntomas.

También se analizaron las secuencias nucleotídicas de las regiones de exones que codifican para el dominio tirosina cinasa, y no se encontraron mutaciones en estas regiones.

Por tanto, se sugirió que las duplicaciones en tándem dentro del marco de lectura en la región génica que codifica para una yuxtamembrana de FLT3 se asociaron con LMA con crecimiento monocitario.

Además, puesto que tales mutaciones en longitud no se detectaron en las muestras de ADN de mielocitos recogidos de tres casos (M34, M162, y M810) en el momento de la remisión completa, se observó que la duplicación en tándem de la presente invención era una mutación somática.

35 **Aplicabilidad industrial**

Según la presente invención, puede proporcionarse un receptor proteína cinasa novedoso que tenga una mutación de duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana, y su secuencia nucleotídica y la información de secuencia de aminoácidos. Además, pueden proporcionarse diagnósticos patológicos, un método de examen de la leucemia etc. utilizando la presente invención, un kit y un reactivo para el examen relacionado con la misma. Además, puede proporcionarse un método para regular y analizar condiciones de proliferación y diferenciación, alteraciones malignas, respuesta inmunológica, y señalización para células representadas por células madre hematopoyéticas y células de leucemia utilizando la presente invención, y un kit y un reactivo relacionado con la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico de un mutante de duplicación en tándem que codifica para tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3), en la que dicha molécula de ácido nucleico tiene una secuencia nucleotídica que corresponde a:
 - (a) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia de aminoácidos de yuxtamembrana de FLT3, o
 - (b) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una región que comprende el exón 11 o los exones 11 a 12 de FLT3.
2. Una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia nucleotídica que corresponde a:
 - (a) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia de aminoácidos de yuxtamembrana de FLT3, o
 - (b) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una región que comprende exón 11 o exones 11 a 12 de FLT3.
3. Una molécula de ácido nucleico capaz de hibridar específicamente en condiciones estrictas a una molécula de ácido nucleico que corresponde a:
 - (a) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia de aminoácidos de yuxtamembrana de FLT3, o
 - (b) una mutación de duplicación en tándem en la secuencia nucleotídica de una región que comprende el exón 11 o los exones 11 a 12 de FLT3 en el ácido nucleico de la reivindicación 1.
4. Un polipéptido codificado por la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2.
5. Una célula que expresa la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, o el polipéptido de la reivindicación 4.
6. Un anticuerpo que es específico para el polipéptido de la reivindicación 4.
7. Un método para detectar la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, que comprende las etapas de:
 - (a) someter una muestra de ácido nucleico de un ser humano a una reacción de amplificación génica, en la que se amplifica un fragmento de ácido nucleico que comprende exón 11 o exones 11 a 12 del gen de la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3) y que tiene una mutación de duplicación en tándem en la yuxtamembrana, que puede encontrarse en el gen de FLT3;
 - (b) detectar la presencia de la mutación de duplicación en tándem en el fragmento de ácido nucleico de la etapa (a).
8. Método de la reivindicación 7, en el que la etapa (b) se lleva a cabo comparando el fragmento de ácido nucleico amplificado obtenido en la etapa (a) con una secuencia derivada de un FLT3 normal, detectando así la presencia de mutación de duplicación en tándem en la yuxtamembrana.
9. Método de la reivindicación 7 u 8, en el que en la etapa (b), se utiliza una mutación de longitud como un índice de la mutación de duplicación en tándem.
10. Método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la reacción de amplificación génica en la etapa (a) se lleva a cabo con un par de cebadores seleccionado del grupo que consiste en: SEQ ID NOs: 26 y 27, SEQ ID NOs: 30 y 31, y SEQ ID NOs: 32 y 33.
11. Método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la mutación de duplicación en tándem no se encuentra en un gen de un individuo normal.
12. Un kit para el método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que dicho kit comprende cebadores para amplificar una región que comprende el exón 11 o los exones 11 a 12 del gen de FLT3.
13. Kit de la reivindicación 12, en el que dichos cebadores se seleccionan del grupo que consiste en: SEQ ID NOs: 26 y 27, SEQ ID NOs: 30 y 31, y SEQ ID NOs: 32 y 33.
14. Uso de una célula madre hematopoyética que expresa una molécula de ácido nucleico que codifica para un polipéptido mutante de duplicación en tándem y una célula que expresa el FLT3 normal para seleccionar un fármaco

ES 2 270 469 T3

para el examen y tratamiento de una enfermedad de las células sanguíneas o una enfermedad de las células madre hematopoyéticas.

15. Uso de la reivindicación 14, en el que dicha molécula de ácido nucleico tiene una mutación de duplicación en
5 tándem en una secuencia nucleotídica de una yuxtamembrana.

16. Uso de una célula madre hematopoyética que expresa la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o la
molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, o el polipéptido de la reivindicación 4 y una célula que expresa el
10 FLT3 normal para seleccionar un fármaco para el examen y tratamiento de una enfermedad de las células sanguíneas
o una enfermedad de células madre hematopoyéticas.

17. Uso de la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación
2 para la preparación de un fármaco para regular la proliferación, respuesta inmunológica o transmisión de información
de señales de una célula sanguínea o una célula madre hematopoyética.

18. Uso de la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación
2, o polipéptido de la reivindicación 1, para la preparación de material utilizado para el juicio patológico de síndrome
mielodisplásico (MDS) o leucemia.

19. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, y/o la
molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, y/o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 3, y/o el
20 polipéptido de la reivindicación 4, y/o el anticuerpo de la reivindicación 12 y, opcionalmente, un vehículo y/o diluyente
farmacéuticamente aceptable.

20. Un kit para la detección del polipéptido de la reivindicación 4, en el que el kit comprende el anticuerpo de la
reivindicación 6.

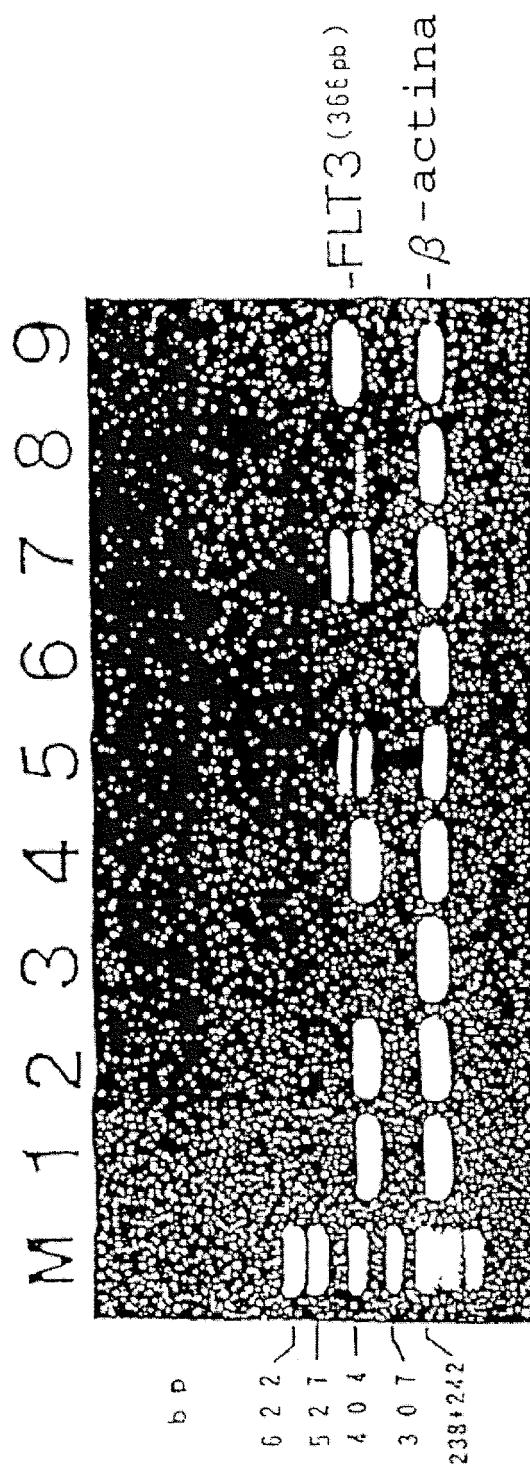


FIG. 1

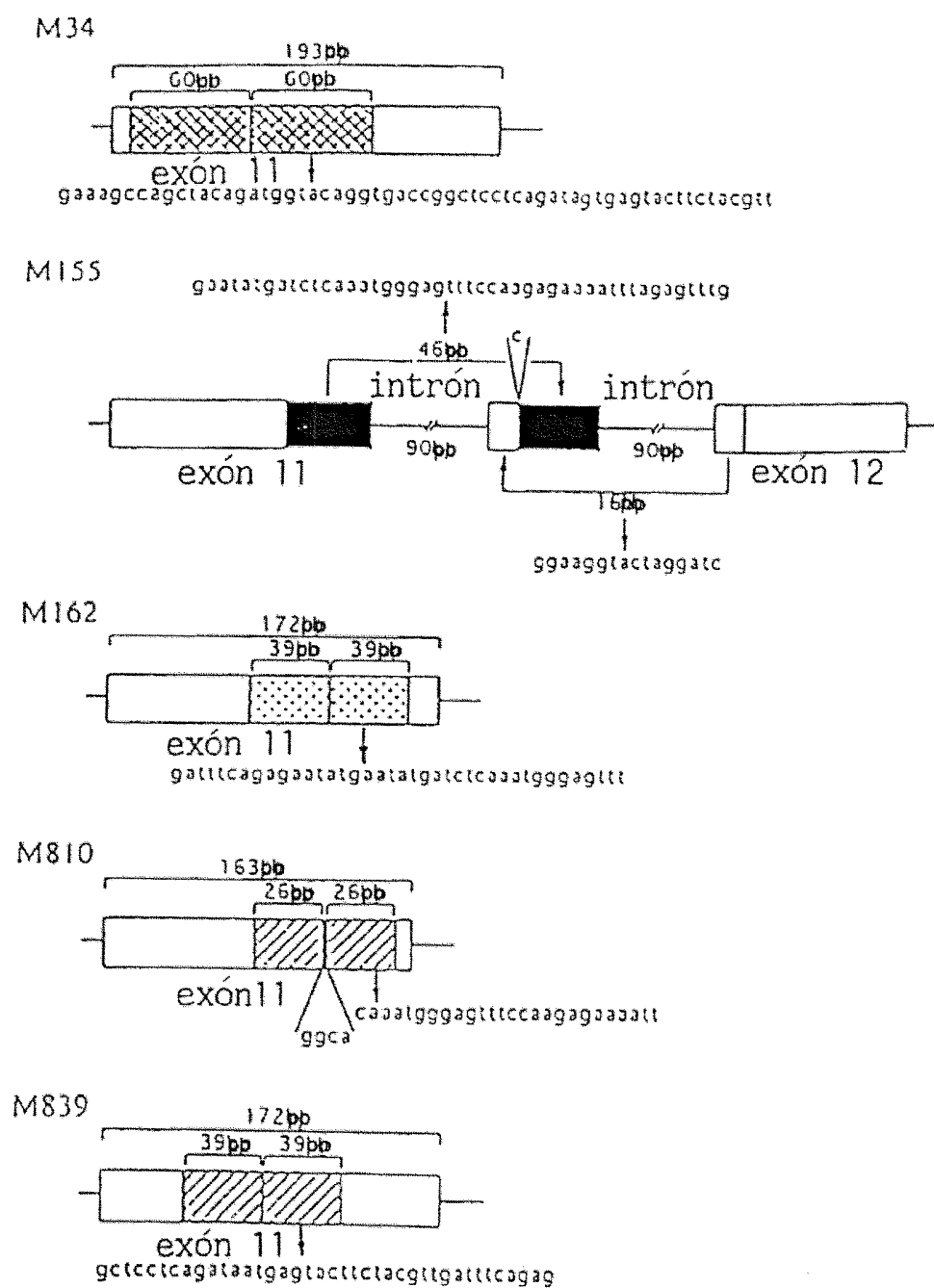


FIG. 2

ES 2 270 469 T3

LISTA DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL:

(i) SOLICITANTE:

- (A) NOMBRE: Takara Shuzo Co., Ltd.
(B) CALLE: 609, Takenaka-cho, Fushimi-ku, Kyoto-shi
(C) CIUDAD: Kyoto
(E) PAÍS: Japón
(F) CÓDIGO POSTAL: 612

(ii) TÍTULO DE LA INVENCION: Ácido nucleico que codifica para receptor de tipo proteína cinasa

(iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 33

(iv) FORMA LEGIBLE EN ORDENADOR:

- (A) TIPO DE MEDIO: Disquete
(B) ORDENADOR: IBM PC compatible
(C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, version #1.25 (EPO)

(v) DATOS ACTUALES DE LA SOLICITUD:

- (A) NÚMERO DE SOLICITUD: EP 97943188.9

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 97 aminoácidos
(B) TIPO: aminoácido
(C) TIPO DE CADENA: sencilla
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 1:

Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val Glu Ser Gln Leu Gln Met Val Gln
20 25 30

Val Thr Gly Ser Ser Asp Ser Glu Tyr Phe Tyr Val Asp Phe Arg Glu
35 40 45

Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu Asn Leu Glu Phe
50 55 60

Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Met Asn Ala Thr
65 70 75 80

Ala Leu Glu Leu Ala Lys Gln Glu Ser Gln Ser Arg Leu Pro Ser Lys

Cys

ES 2 270 469 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 100 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 2:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 92 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 3:

ES 2 270 469 T3

1 Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser
 5 Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp
 10 Leu Lys Trp Glu Phe Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp
 15 Ala Phe Gly Lys Val Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr
 20 Gly Val Ser Ile Gln Val Ala Val Lys Met Leu Lys

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 4:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 89 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (iii) HIPOTÉTICA: SÍ
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 4:

1 Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser
 5 Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp
 10 Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu Asn Trp His Lys Trp Glu Phe Pro
 15 Arg Glu Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly
 20 Lys Val Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser
 25 Ile Gln Val Ala Val Lys Met Leu Lys

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 5:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 92 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

ES 2 270 469 T3

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 5:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 296 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: doble

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 6:

40	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
45	TACTTCTACG TTGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAGTGAG	120
50	TACTTCTACG TTGATTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA	180
55	AATTTAGAGT TTGGGAAGGT ACTAGGATCA GGTGCTTTTG GAAAAGTGAT GAACGCAACA	240
60	GCTTTGGAAT TAGCAAAACA GGAGTCTCAA TCCAGGTTGC CGTCAAAATG CTGAAA	296

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 300 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: doble

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 7:

ES 2 270 469 T3

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA	120
5	AATTTAGAGT TTGGGAAGGT ACTAGGATCC GAATATGATC TCAAATGGGA GTTTCCAAGA	180
	GAAAATTTAG AGTTTGGGAA GGTACTAGGA TCAGGTGCTT TTGGAAAAGT GATGAACGCA	240
10	ACAGCTTATG GAATTAGCAA AACAGGAGTC TCAATCCAGG TTGCCGTCAA AATGCTGAAA	300

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 276 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 8:

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TGATTTTCAGA	120
30	GAATATGAAT ATGATCTCAA ATGGGAGTTT CCAAGAGAAA ATTTAGAGTT TGGGAAGGTA	180
	CTAGGATCAG GTGCTTTTGG AAAAGTGATG AACGCAACAG CTTATGGAAT TAGCAAAACA	240
35	GGAGTCTCAA TCCAGGTTGC CGTCAAAATG CTGAAA	276

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 9:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 267 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 9:

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA	120
55	AATTGGCACA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA AATTTAGAGT TTGGGAAGGT ACTAGGATCA	180
	GGTGCTTTTG GAAAAGTGAT GAACGCAACA GCTTATGGAA TTAGCAAAAC AGGAGTCTCA	240
60	ATCCAGGTTG CCGTCAAAAT GCTGAAA	267

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 276 pares de bases

ES 2 270 469 T3

- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 10:

```

CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG      60
TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGGCTCCTCA GATAATGAGT ACTTCTACGT TGATTTTCAGA      120
GAATATGAAT ATGATCTCAA ATGGGAGTTT CCAAGAGAAA ATTTAGAGTT TGGGAAGGTA      180
CTAGGATCAG GTGCTTTTGG AAAAGTGATG AACGCAACAG CTTATGGAAT TAGCAAAACA      240
GGAGTCTCAA TCCAGGTTCC CGTCAAAATG CTGAAA                                276

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 386 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 11:

```

CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG      60
TACTTCTACG TTGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAGTGAG      120
TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA      180
AATTTAGAGT TTGGTAAGAA TGGAATGTGC CAAATGTTTC TGCAGCATTT CTTTTCCATT      240
GGAAAATCTT TAAAATGCAC GTACTCACCA TTTGTCTTTG CAGGGAAGGT ACTAGGATCA      300
GCTGCTTTTG GAAAAGTGAT GAACGCAACA GCTTTGGAAT TAGCAAAACA GGAGTCTCAA      360
TCCAGGTTGC CGTCAAAATG CTGAAA                                386

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 480 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 12:

ES 2 270 469 T3

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA	120
5	AATTTAGAGT TTGGTAAGAA TGGAATGTGC CAAATGTTTC TGCAGCATT CTTTTCCATT	180
	GGAAAATCCT TAAAAATGCAC GTACTCACCA TTTGTCTTTG CAGGGAAGGT ACTAGGATCC	240
	GAATATGATC TCAAATGGGA GTTCCAAGA GAAATTTAG AGTTTGGTGA GAATGGAATG	300
10	TGCCAAATGT TTCTGCAGCA TTTCTTTTCC ATTGGAAAAT CTTTAAAATG CACGTACTCA	360
	CCATTTGTCT TTGCAGGGAA GSTACTAGGA TCAGGTGCTT TTGGAAAAGT GATGAACGCA	420
15	ACAGCTTATG GAATTAGCAA AACAGGAGTC TCAATCCAGG TTGCCGTCAA AATGCTGAAA	480

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 13:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 366 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: doble
 - 25 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 13:

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATCAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TGATTTTCAGA	120
35	GAATATGAAT ATGATCTCAA ATGGGAGTTT CCAAGAGAAA ATTTAGAGTT TGGTAAGAAT	180
	GGAATGTGCC AAATGTTTCT GCAGCATTTC TTTTCCATTG GAAAATCTTT AAAATGCACG	240
40	TACTCACCAT TTGTCTTTGC AGGGAAGGTA CTAGGATCAG GTGCTTTTGG AAAAGTGATG	300
	AACGCAACAG CTTATGGAAT TAGCAAAACA GGAGTCTCAA TCCAGGTGTC CGTCAAAATG	360
45	CTGAAA	366

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 14:

- 50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 357 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: doble
 - 55 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- 60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 14:

65

ES 2 270 469 T3

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGAATATGAA TATGATCTCA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA	120
5	AAT'TGGCACA AATGGGAGTT TCCAAGAGAA AATTTAGAGT TTGGTAAGAA TGGAATGTGC	180
	CAAACGTTTC TGCAGCATTT CTTTTCCATT GGAAAATCTT TAAAATGCAC GTACTCACCA	240
	TTTGTCTTTG CAGGGAAGGT ACTAGGATCA GGTGCTTTTG GAAAAGTGAT GAACGCAACA	300
10	GCTTATGGAA TTAGCAAAAC AGGAGTCTCA ATCCAGGTTG CCGTCAAAAT GCTGAAA	357

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 15:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 366 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 20 (C) TIPO DE CADENA: doble
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 - 25 (iii) HIPOTÉTICA: NO
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 15:

	CAATTTAGGT ATGAAAGCCA GCTACAGATG GTACAGGTGA CCGGCTCCTC AGATAATGAG	60
30	TACTTCTACG TTGATTTTCAG AGGCTCCTCA GATAATGAGT ACTTCTACGT TGAATTCAGA	120
	GAATATGAAT ATGATCTCAA ATGGGAGTTT CCAAGAGAAA ATTTAGAGTT TCGTAAGAAT	180
35	GGAATGTGCC AAATGTTTCT GCAGCATTTT TTTTCCATTG GAAAATCTTT AAAATGCACG	240
	TACTCACCAT TTGTCTTTGC AGGGAAGGTA CTAGGATCAG GTGCTTTTGG AAAAGTGATG	300
40	AACCCAACAG CTTATGGAAT TAGCAAAACA GGAGTCTCAA TCCAGGTTGC CGTCAAAATG	360
	CTGAAA	366

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 16:

- 45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 665 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - 50 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 - 55 (iii) HIPOTÉTICA: SÍ
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 16:

60

65

ES 2 270 469 T3

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

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 270 469 T3

	115	120	125
5	Val Ile Leu Lys Met Thr 130	Glu Thr Gln Ala Gly 135	Glu Tyr Leu Leu Phe 140
	Ile Gln Ser Glu Ala Thr 145	Asn Tyr Thr Ile Leu Phe 150	Thr Val Ser Ile 155
10	Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr 165	Leu Arg Arg Pro Tyr Phe 170	Arg Lys Met 175
	Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val 180	Cys Ile Ser Glu Ser Val 185	Pro Glu Pro 190
15	Ile Val Glu Trp Val Leu Cys 195	Asp Ser Gln Gly Glu 200	Ser Cys Lys Glu 205
20	Glu Ser Pro Ala Val Val 210	Lys Lys Glu Glu Lys 215	Val Leu His Glu Leu 220
	Phe Gly Thr Asp Ile Arg 225	Cys Cys Ala Arg Asn 230	Glu Leu Gly Arg Glu 235
25	Cys Thr Arg Leu Phe Thr 245	Ile Asp Leu Asn Gln 250	Thr Pro Gln Thr Thr 255
30	Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys 260	Val Gly Glu Pro Leu Trp 265	Ile Arg Cys 270
	Lys Ala Val His Val Asn His 275	Gly Phe Gly Leu Thr Trp 280	Glu Leu Glu 285
35	Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly 290	Asn Tyr Phe Glu Met 295	Ser Thr Tyr Ser 300
40	Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg 305	Ile Leu Phe Ala Phe Val 310	Ser Ser Val 315
	Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr 325	Thr Cys Ser Ser Ser 330	Lys His Pro 335
45	Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr 340	Ile Val Gly Lys Gly Phe 345	Ile Asn Ala 350
	Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr 355	Glu Ile Asp Gln Tyr 360	Glu Glu Phe Cys 365
50	Phe Ser Val Arg Phe Lys 370	Ala Tyr Pro Gln Ile 375	Arg Cys Thr Trp Thr 380
55	Phe Ser Arg Lys Ser Phe 385	Pro Cys Glu Gln Lys 390	Gly Leu Asp Asn Gly 395
	Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys 405	Asn His Lys His Gln Pro 410	Gly Glu Tyr 415
60	Ile Phe His Ala Glu Asn Asp 420	Asp Ala Gln Phe Thr 425	Lys Met Phe Thr 430

ES 2 270 469 T3

	Leu	Asn	Ile	Arg	Arg	Lys	Pro	Gln	Val	Leu	Ala	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	
				435				440					445				
5	Gln	Ala	Ser	Cys	Phe	Ser	Asp	Gly	Tyr	Pro	Leu	Pro	Ser	Trp	Thr	Trp	
		450					455					460					
10	Lys	Lys	Cys	Ser	Asp	Lys	Ser	Pro	Asn	Cys	Thr	Glu	Glu	Ile	Thr	Glu	
	465					470					475					480	
	Gly	Val	Trp	Asn	Arg	Lys	Ala	Asn	Arg	Lys	Val	Phe	Gly	Gln	Trp	Val	
					485					490					495		
15	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Asn	Met	Ser	Glu	Ala	Ile	Lys	Gly	Phe	Leu	Val	
				500					505					510			
20	Lys	Cys	Cys	Ala	Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Thr	Ser	Cys	Glu	Thr	Ile	Leu	
			515					520					525				
	Leu	Asn	Ser	Pro	Gly	Pro	Phe	Pro	Phe	Ile	Gln	Asp	Asn	Ile	Ser	Phe	
		530					535					540					
25	Tyr	Ala	Thr	Ile	Gly	Val	Cys	Leu	Leu	Phe	Ile	Val	Val	Leu	Thr	Leu	
	545					550					555					560	
30	Leu	Ile	Cys	His	Lys	Tyr	Lys	Lys	Gln	Phe	Arg	Tyr	Glu	Ser	Gln	Leu	
				565						570					575		
	Gln	Met	Val	Gln	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Asn	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Val	
				580					585					590			
35	Glu	Ser	Gln	Leu	Gln	Met	Val	Gln	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Ser	Glu	
			595					600					605				
40	Tyr	Phe	Tyr	Val	Asp	Phe	Arg	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Asp	Leu	Lys	Trp	Glu	
	610						615					620					
	Phe	Pro	Arg	Glu	Asn	Leu	Glu	Phe	Gly	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	
	625					630					635					640	
45	Phe	Gly	Lys	Val	Met	Asn	Ala	Thr	Ala	Leu	Glu	Leu	Ala	Lys	Gln	Glu	
					645					650					655		
50	Ser	Gln	Ser	Arg	Leu	Pro	Ser	Lys	Cys								
				660					665								

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 17:

- | | |
|----|---|
| 55 | (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA: |
| | (A) LONGITUD: 994 aminoácidos |
| | (B) TIPO: aminoácido |
| 60 | (C) TIPO DE CADENA: sencilla |
| | (D) TOPOLOGÍA: lineal |
| | (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido |
| 65 | (iii) HIPOTÉTICA: SÍ |
| | (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:17: |

ES 2 270 469 T3

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

60

65

ES 2 270 469 T3

Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser
 290 295 300
 5 Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val
 305 310 315 320
 10 Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro
 325 330 335
 Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Gly Lys Gly Phe Ile Asn Ala
 340 345 350
 15 Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys
 355 360 365
 Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr
 370 375 380
 20 Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly
 385 390 395 400
 25 Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr
 405 410 415
 Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr
 420 425 430
 30 Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser
 435 440 445
 35 Gln Ala Ser Cys Phe Ser Asp Gly Tyr Pro Leu Pro Ser Trp Thr Trp
 450 455 460
 Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys Thr Glu Glu Ile Thr Glu
 465 470 475 480
 40 Gly Val Trp Asn Arg Lys Ala Asn Arg Lys Val Phe Gly Gln Trp Val
 485 490 495
 Ser Ser Ser Thr Leu Asn Met Ser Glu Ala Ile Lys Gly Phe Leu Val
 500 505 510
 Lys Cys Cys Ala Tyr Asn Ser Leu Gly Thr Ser Cys Glu Thr Ile Leu
 515 520 525
 50 Leu Asn Ser Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile Gln Asp Asn Ile Ser Phe
 530 535 540
 Tyr Ala Thr Ile Gly Val Cys Leu Leu Phe Ile Val Val Leu Thr Leu
 545 550 555 560
 55 Leu Ile Cys His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu
 565 570 575
 60 Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val
 580 585 590
 Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu
 65

ES 2 270 469 T3

	595	600	605
5	Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Glu Tyr Asp Leu Lys Trp 610 615 620		
	Glu Phe Pro Arg Glu Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly 625 630 635 640		
10	Ala Phe Gly Lys Val Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr 645 650 655		
	Gly Val Ser Ile Gln Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp 660 665 670		
15	Ser Ser Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Met Met Thr Gln 675 680 685		
	Leu Gly Ser His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu 690 695 700		
20	Ser Gly Pro Ile Tyr Leu Ile Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu 705 710 715 720		
25	Leu Asn Tyr Leu Arg Ser Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr 725 730 735		
	Glu Ile Phe Lys Glu His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser 740 745 750		
30	His Pro Asn Ser Ser Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro 755 760 765		
35	Asp Ser Asp Gln Ile Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu 770 775 780		
	Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp 785 790 795 800		
40	Leu Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val 805 810 815		
45	Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp 820 825 830		
	Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile 835 840 845		
50	Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val 850 855 860		
55	Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser 865 870 875 880		
	Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly 885 890 895		
60	Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly 900 905 910		

ES 2 270 469 T3

Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys
 915 920 925
 5 Met Asp Gln Pro Phe Tyr Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln
 930 935 940
 Ser Cys Trp Ala Phe Asp Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu
 10 945 950 955 960
 Thr Ser Phe Leu Gly Cys Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr
 965 970 975
 15 Gln Asn Val Asp Gly Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn
 980 985 990

Arg Arg

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 986 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 18:

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

65

ES 2 270 469 T3

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

ES 2 270 469 T3

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

ES 2 270 469 T3

	740	745	750
5	Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile Ser Gly Leu 755 760 765		
	His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln 770 775 780		
10	Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp 785 790 795 800		
15	Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu 805 810 815		
	Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val 820 825 830		
20	Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp 835 840 845		
25	Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro 850 855 860		
	Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile 865 870 875 880		
30	Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser 885 890 895		
35	Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr 900 905 910		
	Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe Tyr Ala Thr 915 920 925		
40	Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe Asp Ser Arg 930 935 940		
45	Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly Cys Gln Leu 945 950 955 960		
	Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly Arg Val Ser 965 970 975		
50	Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg 980 985		

55 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 19:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 983 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (iii) HIPOTÉTICA: SÍ

ES 2 270 469 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 19:

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

ES 2 270 469 T3

	Asn	Lys	Ala	Leu	Glu	Glu	Gly	Asn	Tyr	Phe	Glu	Met	Ser	Thr	Tyr	Ser	
	290						295					300					
5	Thr	Asn	Arg	Thr	Met	Ile	Arg	Ile	Leu	Phe	Ala	Phe	Val	Ser	Ser	Val	
	305					310					315					320	
10	Ala	Arg	Asn	Asp	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Thr	Cys	Ser	Ser	Ser	Lys	His	Pro	
					325					330					335		
15	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Val	Thr	Ile	Val	Gly	Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ala	
				340					345					350			
20	Thr	Asn	Ser	Ser	Glu	Asp	Tyr	Glu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Glu	Glu	Phe	Cys	
		355					360						365				
25	Phe	Ser	Val	Arg	Phe	Lys	Ala	Tyr	Pro	Gln	Ile	Arg	Cys	Thr	Trp	Thr	
	370						375					380					
30	Phe	Ser	Arg	Lys	Ser	Phe	Pro	Cys	Glu	Gln	Lys	Gly	Leu	Asp	Asn	Gly	
	385					390					395					400	
35	Tyr	Ser	Ile	Ser	Lys	Phe	Cys	Asn	His	Lys	His	Gln	Pro	Gly	Glu	Tyr	
					405					410					415		
40	Ile	Phe	His	Ala	Glu	Asn	Asp	Asp	Ala	Gln	Phe	Thr	Lys	Met	Phe	Thr	
				420					425					430			
45	Leu	Asn	Ile	Arg	Arg	Lys	Pro	Gln	Val	Leu	Ala	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	
		435					440						445				
50	Gln	Ala	Ser	Cys	Phe	Ser	Asp	Gly	Tyr	Pro	Leu	Pro	Ser	Trp	Thr	Trp	
	450						455					460					
55	Lys	Lys	Cys	Ser	Asp	Lys	Ser	Pro	Asn	Cys	Thr	Glu	Glu	Ile	Thr	Glu	
	465				470					475						480	
60	Gly	Val	Trp	Asn	Arg	Lys	Ala	Asn	Arg	Lys	Val	Phe	Gly	Gln	Trp	Val	
				485					490						495		
65	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Asn	Met	Ser	Glu	Ala	Ile	Lys	Gly	Phe	Leu	Val	
				500				505						510			
70	Lys	Cys	Cys	Ala	Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Thr	Ser	Cys	Glu	Thr	Ile	Leu	
		515					520					525					
75	Leu	Asn	Ser	Pro	Gly	Pro	Phe	Pro	Phe	Ile	Gln	Asp	Asn	Ile	Ser	Phe	
	530					535						540					
80	Tyr	Ala	Thr	Ile	Gly	Val	Cys	Leu	Leu	Phe	Ile	Val	Val	Leu	Thr	Leu	
	545				550					555						560	
85	Leu	Ile	Cys	His	Lys	Tyr	Lys	Lys	Gln	Phe	Arg	Tyr	Glu	Ser	Gln	Leu	
				565					570						575		
90	Gln	Met	Val	Gln	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Asn	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Val	
			580					585						590			

ES 2 270 469 T3

	Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu	
	595	600 605
5	Asn Trp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu Asn Leu Glu Phe Gly Lys	
	610	615 620
10	Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Met Asn Ala Thr Ala Tyr	
	625	630 635 640
	Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln Val Ala Val Lys Met Leu	
		645 650 655
15	Lys Glu Lys Ala Asp Ser Ser Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu	
		660 665 670
	Lys Met Met Thr Gln Leu Gly Ser His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu	
		675 680 685
20	Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Ile Tyr Leu Ile Phe Glu Tyr Cys	
	690	695 700
25	Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Ser Lys Arg Glu Lys Phe	
	705	710 715 720
	His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu His Asn Phe Ser Phe Tyr	
		725 730 735
30	Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser Ser Met Pro Gly Ser Arg Glu	
		740 745 750
35	Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile Ser Gly Leu His Gly Asn	
		755 760 765
	Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln Lys Arg Leu	
		770 775 780
40	Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp Leu Leu Cys	
	785	790 795 800
	Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu Phe Lys Ser	
		805 810 815
45	Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr His Gly	
		820 825 830
50	Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Ser	
		835 840 845
	Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp	
		850 855 860
55	Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile Lys Ser Asp	
	865	870 875 880
60	Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Val	
		885 890 895
	Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr Lys Leu Ile	

ES 2 270 469 T3

		900		905		910										
5	Gln	Asn	Gly	Phe	Lys	Met	Asp	Gln	Pro	Phe	Tyr	Ala	Thr	Glu	Glu	Ile
		915						920					925			
	Tyr	Ile	Ile	Met	Gln	Ser	Cys	Trp	Ala	Phe	Asp	Ser	Arg	Lys	Arg	Pro
		930					935					940				
10	Ser	Phe	Pro	Asn	Leu	Thr	Ser	Phe	Leu	Gly	Cys	Gln	Leu	Ala	Asp	Ala
	945					950					955					960
	Glu	Glu	Ala	Met	Tyr	Gln	Asn	Val	Asp	Gly	Arg	Val	Ser	Glu	Cys	Pro
15				965						970					975	
	His	Thr	Tyr	Gln	Asn	Arg	Arg									
				980												

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 986 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(iii) HIPOTÉTICA: SÍ

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:20:

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

ES 2 270 469 T3

	130	135	140
5	Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile 145 150 155 160		
	Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met 165 170 175		
10	Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro 180 185 190		
15	Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu 195 200 205		
	Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu 210 215 220		
20	Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu 225 230 235 240		
25	Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr 245 250 255		
	Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys 260 265 270		
30	Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu 275 280 285		
35	Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser 290 295 300		
	Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val 305 310 315 320		
40	Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro 325 330 335		
	Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Gly Lys Gly Phe Ile Asn Ala 340 345 350		
45	Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys 355 360 365		
50	Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr 370 375 380		
	Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly 385 390 395 400		
55	Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr 405 410 415		
60	Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr 420 425 430		
	Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser 435 440 445		

ES 2 270 469 T3

	Gln	Ala	Ser	Cys	Phe	Ser	Asp	Gly	Tyr	Pro	Leu	Pro	Ser	Trp	Thr	Trp	
	450						455					460					
5	Lys	Lys	Cys	Ser	Asp	Lys	Ser	Pro	Asn	Cys	Thr	Glu	Glu	Ile	Thr	Glu	
	465					470					475					480	
	Gly	Val	Trp	Asn	Arg	Lys	Ala	Asn	Arg	Lys	Val	Phe	Gly	Gln	Trp	Val	
10					485					490					495		
	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Asn	Met	Ser	Glu	Ala	Ile	Lys	Gly	Phe	Leu	Val	
				500					505					510			
15	Lys	Cys	Cys	Ala	Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Thr	Ser	Cys	Glu	Thr	Ile	Leu	
		515						520					525				
	Leu	Asn	Ser	Pro	Gly	Pro	Phe	Pro	Phe	Ile	Gln	Asp	Asn	Ile	Ser	Phe	
20	530						535					540					
	Tyr	Ala	Thr	Ile	Gly	Val	Cys	Leu	Leu	Phe	Ile	Val	Val	Leu	Thr	Leu	
	545				550					555						560	
25	Leu	Ile	Cys	His	Lys	Tyr	Lys	Lys	Gln	Phe	Arg	Tyr	Glu	Ser	Gln	Leu	
				565					570						575		
	Gln	Met	Val	Gln	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Asn	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Val	
30				580					585						590		
	Asp	Phe	Arg	Gly	Ser	Ser	Asp	Asn	Glu	Tyr	Phe	Tyr	Val	Asp	Phe	Arg	
		595					600						605				
35	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Asp	Leu	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Glu	Asn	Leu	Glu	
	610					615						620					
	Phe	Gly	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Met	Asn	Ala	
40	625				630					635					640		
	Thr	Ala	Tyr	Gly	Ile	Ser	Lys	Thr	Gly	Val	Ser	Ile	Gln	Val	Ala	Val	
				645					650					655			
45	Lys	Met	Leu	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Glu	Arg	Glu	Ala	Leu	Met	
		660						665					670				
	Ser	Glu	Leu	Lys	Met	Met	Thr	Gln	Leu	Gly	Ser	His	Glu	Asn	Ile	Val	
50		675					680					685					
	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Leu	Ser	Gly	Pro	Ile	Tyr	Leu	Ile	Phe	
	690				695							700					
55	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Tyr	Leu	Arg	Ser	Lys	Arg	
	705				710					715					720		
	Glu	Lys	Phe	His	Arg	Thr	Trp	Thr	Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	His	Asn	Phe	
60				725					730					735			
	Ser	Phe	Tyr	Pro	Thr	Phe	Gln	Ser	His	Pro	Asn	Ser	Ser	Met	Pro	Gly	
			740					745					750				

ES 2 270 469 T3

	Ser Arg Glu Val Gln Ile His	Pro Asp Ser Asp Gln Ile Ser Gly Leu	755	760	765
5	His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr Glu Asn Gln		770	775	780
10	Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr Phe Glu Asp		785	790	795 800
15	Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Glu		805	810	815
	Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val		820	825	830
20	Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp		835	840	845
25	Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala Arg Leu Pro		850	855	860
	Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile Tyr Thr Ile		865	870	875 880
30	Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser		885	890	895
35	Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala Asn Phe Tyr		900	905	910
	Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe Tyr Ala Thr		915	920	925
40	Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe Asp Ser Arg		930	935	940
45	Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly Cys Gln Leu		945	950	955 960
	Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly Arg Val Ser		965	970	975
50	Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg		980	985	

55 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 21:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 2978 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: doble
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 21:

ES 2 270 469 T3

	ATGCCGGCGT TGGCGCGCGA CGCGGGCACC GTGCCGCTGC TCGTTGTTTT TTCTGCAATG	60
	ATATTTGGGA CTATTACAAA TCAAGATCTG CCTGTGATCA AGTGTGTTTT AATCAATCAT	120
5	AAGAACAATG ATTCATCAGT GGGGAAGTCA TCATCATATC CCATGGTATC AGAATCCCCG	180
	GAAGACCTCG GGTGTGCGTT GAGACCCAG AGCTCAGGGA CAGTGTACGA AGCTGCCGCT	240
10	GTGGAAGTGG ATGTATCTGC TTCCATCACA CTGCAAGTGC TGGTCGATGC CCCAGGGAAC	300
	ATTTCTGTCT TCTGGGTCTT TAAGCACAGC TCCCTGAATT GCCAGCCACA TTTTGATTTA	360
	CAAAACAGAG GAGTTGTTTC CATGGTCATT TTGAAAATGA CAGAAACCCA AGCTGGAGAA	420
15	TACCTACTTT TTATTCAGAG TGAAGCTACC AATTACACAA TATTGTTTAC AGTGAGTATA	480
	AGAAATACCC TGCTTTACAC ATTAAGAAGA CCTTACTTTA GAAAAATGGA AAACCAGGAC	540
20	GCCCTGGTCT GCATATCTGA GAGCGTTCCA GAGCCGATCG TGGAAATGGGT GCTTTGCGAT	600
	TCACAGGGGG AAAGCTGTAA AGAAGAAAGT CCAGCTGTTG TTAATAAGGA GGAAAAAGTG	660
	CTTCATGAAT TATTTGGGAC GGACATAAGG TGCTGTGCCA GAAATGAACT GGGCAGGGAA	720
25	TGCACCAGGC TGTTCACAAT AGATCTAAAT CAAACTCCTC AGACCACATT GCCACAATTA	780
	TTTCTTAAAG TAGGGGAACC CTTATGGATA AGGTGCAAAG CTGTTCATGT GAACCATGGA	840
30	TTCCGGCTCA CCTGGGAATT AGAAAACAAA GCACTCGAGG AGGGCAACTA CTTTGAGATG	900
	AGTACCTATT CAACAAACAG AACTATGATA CGGATTCTGT TTGCTTTTGT ATCATCAGTG	960
35	GCAAGAAACG ACACCGGATA CTACACTTGT TCCTCTTCAA AGCATCCCAG TCAATCAGCT	1020
	TTGGTTACCA TCGTAGGAAA GGGATTTATA AATGCTACCA ATTCAAGTGA AGATTATGAA	1080
	ATTGACCAAT ATGAAGAGTT TTGTTTTTCT GTCAGGTTTA AAGCCTACCC ACAAATCAGA	1140
40	TGTACGTGGA CCTTCTCTCG AAAATCATT CTTGTGAGC AAAAGGGTCT TGATAACGGA	1200
	TACAGCATAT CCAAGTTTTG CAATCATAAG CACCAGCCAG GAGAATATAT ATTCCATGCA	1260
45	GAAATGATG ATGCCCAATT TACCAAAATG TTCACGCTGA ATATAAGAAG GAAACCTCAA	1320
	GTGCTCGCAG AAGCATCGGC AAGTCAGGCG TCCTGTTTCT CGGATGGATA CCCATTACCA	1380
	TCTTGACCT GGAAGAAGTG TTCAGACAAG TCTCCCACT GCACAGAAGA GATCACAGAA	1440
50	GGAGTCTGGA ATAGAAAGGC TAACAGAAAA GTGTTTGGAC AGTGGGTGTC GAGCAGTACT	1500
	CTAAACATGA GTGAAGCCAT AAAAGGGTTC CTGGTCAAGT GCTGTGCATA CAATTCCCTT	1560
55	GGCACATCTT GTGAGACGAT CCTTTTAAAC TCTCCAGGCC CCTCCCTTT CATCCAAGAC	1620
	AACATCTCAT TCTATGCAAC AATTGGTGTT TGTCTCCTCT TCATTGTCGT TTTAACCTG	1680

ES 2 270 469 T3

	CTAATTTGTC ACAAGTACAA AAAGCAATTT AGGTATGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1740
5	GTGACCGGCT CCTCAGATAA TGAGTACTTC TACGTTGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1800
	GTGACCGGCT CCTCAGATAG TGAGTACTTC TACGTTGATT TCAGAGAATA TGAATATGAT	1860
	CTCAAATGGG AGTTTCCAAG AGAAAATTTA GAGTTTGGGA AGGTACTAGG ATCAGGTGCT	1920
10	TTTGGAAGAG TGATGAACGC AACAGCTTTG GAATTAGCAA AACAGGAGTC TCAATCCAGG	1980
	TTGCCGTCAA AATGCTGAAA GAAAAAGCAG ACAGCTCTGA AAGAGAGGCA CTCATGTCAG	2040
15	AACTCAAGAT GATGACCCAG CTGGGAAGCC ACGAGAATAT TGTGAACCTG CTGGGGGCGT	2100
	GCACACTGTC AGGACCAATT TACTTGATTT TTGAATACTG TTGCTATGGT GATCTTCTCA	2160
	ACTATCTAAG AAGTAAAGA GAAAAATTTT ACAGGACTTG GACAGAGATT TTCAAGGAAC	2220
20	ACAATTTTCTG TTTTACCCC ACTTTCCAAT CACATCCAAA TTCCAGCATG CCTGGTTCAA	2280
	GAGAAGTTCA GATACACCCG GACTCGGATC AAATCTCAGG GCTTCATGGG AATTCATTTT	2340
25	ACTCTGAAGA TGAAATTGAA TATGAAAACC AAAAAAGGCT GGAAGAAGAG GAGGACTTGA	2400
	ATGTGCTTAC ATTTGAAGAT CTTCTTTGCT TTGCATATCA AGTTGCCAAA GGAATGGAAT	2460
	TTCTGGAATT TAAGTCGTGT GTTCACAGAG ACCTGGCCGC CAGGAACGTG CTTGTCACCC	2520
30	ACGGGAAAGT GGTGAAGATA TGTGACTTTG GATTGGCTCG AGATATCATG AGTGATTCCA	2580
	ACTATGTTGT CAGGGGCAAT GCGCGTCTGC CTGTAAAATG GATGGCCCCC GAAAGCCTGT	2640
35	TTGAAGGCAT CTACACCATT AAGAGTGATG TCTGGTCATA TGGAAATATTA CTGTGGGAAA	2700
	TCTTCTCACT TGGTGTGAAT CCTTACCCTG GCATTCCGGT TGATGCTAAC TTCTACAAAC	2760
	TGATTCAAAA TGGATTTAAA ATGGATCAGC CATTTTATGC TACAGAAGAA ATATACATTA	2820
40	TAATGCAATC CTGCTGGGCT TTTGACTCAA GGAAACGGCC ATCCTTCCCT AATTTGACTT	2880
	CGTTTTTAGG ATGTCAGCTG GCAGATGCAG AAGAAGCGAT GTATCAGAAT GTGGATGGCC	2940
45	GTGTTTCGGA ATGTCCTCAC ACCTACCAAA ACAGGCGA	2978

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 22:

- | | |
|----|--|
| | (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA: |
| 50 | (A) LONGITUD: 2982 pares de bases |
| | (B) TIPO: ácido nucleico |
| | (C) TIPO DE CADENA: doble |
| 55 | (D) TOPOLOGÍA: lineal |
| | (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm |
| | (iii) HIPOTÉTICA: NO |
| 60 | (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 22: |

65

ES 2 270 469 T3

	ATGCCGCGCT TGGCGCGCGA CGCGGGCACC GTGCCGCTGC TCGTTGTTTT TTCTGCAATG	60
5	ATATTTGGGA CTATTACAAA TCAAGATCTG CCTGTGATCA AGTGTGTTTT AATCAATCAT	120
	AAGAACAATG ATTCATCACT GGGGAAGTCA TCATCATATC CCATGGTATC AGAATCCCCG	180
	GAAGACCTCG GGTGTGCGTT GAGACCCCAG AGCTCAGGGA CAGTGTACGA AGCTGCCGCT	240
10	GTGGAAGTGG ATGTATCTGC TTCCATCACA CTGCAAGTGC TGGTCGATGC CCCAGGGAAC	300
	ATTCCTGTCT TCTGGGTCTT TAAGCACAGC TCCCTGAATT GCCAGCCACA TTTTGATTTA	360
15	CAAAACAGAG GAGTTGTTTC CATGGTCATT TTGAAAATGA CAGAAACCCA AGCTGGAGAA	420
	TACCTACTTT TTATTCAGAG TGAAGCTACC AATTACACAA TATTGTTTAC AGTGAGTATA	480
	AGAAATACCC TGCTTTACAC ATTAAGAAGA CCTTACTTTA GAAAAATGGA AAACCAGGAC	540
20	GCCCTGGTCT GCATATCTGA GAGCGTTCCA GAGCCGATCG TGGAAATGGGT GCTTTGCGAT	600
	TCACAGGGGG AAAGCTGTAA AGAAGAAAGT CCAGCTGTTG TTAAAAAGGA GGAAAAAGTG	660
25	CTTCATGAAT TATTTGGGAC GGACATAAGG TGCTGTGCCA GAAATGAACT GGGCAGGGAA	720
	TGCACCAGGC TGTTCACAAT AGATCTAAAT CAAACTCCTC AGACCACATT GCCACAATTA	780
	TTTCTTAAAG TAGGGGAACC CTTATGGATA ASGTGCAAAG CTGTTTCATGT GAACCATGGA	840
30	TTCGGGCTCA CCTGGGAATT AGAAAACAAA GCACTCGAGG AGGGCAACTA CTTTGAGATG	900
	AGTACCTATT CAACAAACAG AACTATGATA CGGATTCTGT TTGCTTTTGT ATCATCAGTG	960
35	GCAAGAAACG ACACCGGATA CTACACTTGT TCCTCTTCAA AGCATCCCAG TCAATCAGCT	1020
	TTGGTTACCA TCGTAGGAAA GGGATTTATA AATGCTACCA ATTCAAGTGA AGATTATGAA	1080
	ATTGACCAAT ATGAAGAGTT TTGTTTTTCT GTCAGGTTTA AAGCCTACCC ACAAATCAGA	1140
40	TGTACGTGGA CCTTCTCTCG AAAATCATTT CCTTGTGAGC AAAAGGGTCT TGATAACGGA	1200
	TACAGCATAT CCAAGTTTTG CAATCATAAG CACCAGCCAG GAGAATATAT ATTCCATGCA	1260
45	GAAAATGATG ATGCCCAATT TACCAAAATG TTCACGCTGA ATATAAGAAG GAAACCTCAA	1320
	GTGCTCGCAG AAGCATCGGC AAGTCAGGCG TCCTGTTTCT CGGATGGATA CCCATTACCA	1380
	TCTTGACCT GGAAGAAGTG TTCAGACAAG TCTCCCAACT GCACAGAAGA GATCACAGAA	1440
50	GGAGTCTGGA ATAGAAAGGC TAACAGAAAA GTGTTTGGAC AGTGGGTGTC GAGCAGTACT	1500
	CTAAACATGA GTGAAGCCAT AAAAGGGTTC CTGGTCAAGT GCTGTGCATA CAATTCCCTT	1560
55	GGCACATCTT GTGAGACGAT CCTTTTAAAC TCTCCAGCCC CCTTCCCTTT CATCCAAGAC	1620
	AACATCTCAT TCTATGCAAC AATTGGTGTT TGTCTCCTCT TCATTGTCGT TTTAACCCTG	1680

ES 2 270 469 T3

	CTAATTTGTC ACAAGTACAA AAAGCAATTT AGGTATGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1740
	GTGACCGGCT CCTCAGATAA TGAGTACTTC TACGTTGATT TCAGAGAATA TGAATATGAT	1800
5	CTCAAATGGG AGTTTCCAAG AGAAAATTTA GAGTTTGGGA AGGTACTAGG ATCCGAATAT	1860
	GATCTCAAAT GGGAGTTTCC AAGAGAAAAT TTAGAGTTTG GGAAGGTACT AGGATCAGGT	1920
10	GCTTTTGGAA AAGTGATGAA CGCAACAGCT TATGGAATTA GCAAAACAGG AGTCTCAATC	1980
	CAGGTTGCCG TCAAAATGCT GAAAGAAAAA GCAGACAGCT CTGAAAGAGA GGCACATCAG	2040
	TCAGAACTCA AGATGATGAC CCAGCTGGGA AGCCACGAGA ATATTGTGAA CCTGCTGGGG	2100
15	GCGTGACAC TGTCAGGACC AATTTACTTG ATTTTGAAT ACTGTTGCTA TGGTGATCTT	2160
	CTCAACTATC TAAGAAGTAA AAGAGAAAAA TTTACAGGA CTTGGACAGA GATTTTCAAG	2220
20	GAACACAATT TCAGTTTTTA CCCCACCTTC CAATCACATC CAAATTCAG CATGCCTGGT	2280
	TCAAGAGAAG TTCAGATACA CCCGACTCG GATCAAATCT CAGGGCTTCA TGGGAATTCA	2340
	TTTCACTCTG AAGATGAAAT TGAATATGAA AACCACAAAA GGCTGGAAGA AGAGGAGGAC	2400
25	TTGAATGTGC TTACATTTGA AGATCTTCTT TGCTTTGCAT ATCAAGTTGC CAAAGGAATG	2460
	GAATTTCTGG AATTTAAGTC GTGTCTTCAC AGAGACCTGG CCGCCAGGAA CGTGCTTGTC	2520
30	ACCCACGGGA AAGTGGTGAA GATATGTGAC TTTGGATTGG CTCGAGATAT CATGAGTGAT	2580
	TCCAACATC TTGTCAGGGG CAATGCCCGT CTGCCTGTAA AATGGATGGC CCCCAGAAAGC	2640
	CTGTTTGAAG GCATCTACAC CATTAAGAGT GATGTCTGGT CATATGGAAT ATTACTGTGG	2700
35	GAAATCTTCT CACTTGGTGT GAATCCTTAC CCTGGCATTG CGGTTGATGC TAACCTCTAC	2760
	AAACTGATTG AAAATGGATT TAAATGGAT CAGCCATTTT ATGCTACAGA AGAAATATAC	2820
40	ATTATAATGC AATCCTGCTG GGCTTTTGAC TCAAGGAAAC GGCCATCCTT CCCTAATTTG	2880
	ACTTCGTTTT TAGGATGTCA GCTGGCAGAT GCAGAAGAAG CGATGTATCA GAATGTGGAT	2940
	GGCCGTGTTT CGCAATGTCC TCACACCTAC CAAAACAGGC GA	2982

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 2958 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: doble
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 23:

ES 2 270 469 T3

	ATGCCGCGCT TGGCGCGCGA CGCGGGCACC GTGCCGCTGC TCGTTGTTTT TTCTGCAATG	60
5	ATATTTGGGA CTATTACAAA TCAAGATCTG CCTGTGATCA AGTGTGTTTT AATCAATCAT	120
	AAGAACAATG ATTCATCAGT GGGGAAGTCA TCATCATATC CCATGGTATC AGAATCCCCG	180
	GAAGACCTCG GGTGTGCGTT GAGACCCAG AGCTCAGGGA CAGTGTACGA AGCTGCCGCT	240
10	GTGGAAGTGG ATGTATCTGC TTCCATCACA CTGCAAGTGC TGGTCGATGC CCCAGGGAAC	300
	ATTTCTGTG TCTGGGTCTT TAAGCACAGC TCCCTGAATT GCCAGCCACA TTTTGATTTA	360
15	CAAAACAGAG GAGTTGTTTC CATGGTCATT TTGAAAATGA CAGAAACCCA AGCTGGAGAA	420
	TACCTACTTT TTATTCAGAG TGAAGCTACC AATTACACAA TATTGTTTAC AGTGAGTATA	480
	AGAAATACCC TCCTTTACAC ATTAAGAAGA CCTTACTTTA GAAAAATGGA AAACCAGGAC	540
20	GCCCTGGTCT GCATATCTGA GAGCGTTCCA CAGCCGATCG TGAATGGGT GCTTTGCGAT	600
	TCACAGGGGG AAAGCTGTAA AGAAGAAAGT CCAGCTGTTG TTAAAAAGGA GAAAAAAGTG	660
25	CTTCATGAAT TATTTGGGAC GGACATAAGG TGCTGTGCCA GAAATGAACT GGGCAGCGAA	720
	TGCACCAGGC TGTTACAAT AGATCTAAAT CAAACTCCTC AGACCACATT GCCACAATTA	780
	TTTCTTAAAG TAGGGGAACC CTTATGGATA AGGTGCAAAG CTGTTTCATGT GAACCATGGA	840
30	TTCGGGCTCA CTTGGGAATT AGAAAAACAA GCACTCGAGG AGGGCAACTA CTTTGAGATG	900
	AGTACCTATT CAACAAACAG AACTATGATA CGGATTCTGT TTGCTTTTGT ATCATCAGTG	960
35	GCAAGAAACG ACACCGGATA CTACACTTGT TCCTCTTCAA AGCATCCCAG TCAATCAGCT	1020
	TTGGTTACCA TCGTAGGAAA GGGATTTATA AATGCTACCA ATTCAAGTGA AGATTATGAA	1080
	ATTGACCAAT ATGAAGAGTT TTGTTTTTCT GTCAGGTTTA AAGCCTACCC ACAAATCAGA	1140
40	TGTACGTGGA CCTTCTCTCG AAAATCATTT CCTGTGAGC AAAAGGGTCT TGATAACGGA	1200
	TACAGCATAT CCAAGTTTTG CAATCATAAG CACCAGCCAG GAGAATATAT ATTCCATGCA	1260
45	GAAAATGATG ATGCCCAATT TACCAAAATG TTCACGCTGA ATATAAGAAG GAAACCTCAA	1320
	GTGCTCGCAG AAGCATCGGC AAGTCAGGCG TCCTGTTTCT CGGATGGATA CCCATTACCA	1380
	TCTTGGACCT GGAAGAAGTG TTCAGACAAG TCTCCCAACT GCACAGAAGA GATCACAGAA	1440
50	GGAGTCTGGA ATAGAAAGGC TAACAGAAAA GTGTTTGGAC AGTGGGTGTC GAGCAGTACT	1500
	CTAAACATGA GTGAAGCCAT AAAAGGGTTC CTGGTCAAGT GCTGTGCATA CAATTCCCTT	1560
55	GGCAGATCTT GTGAGACGAT CCTTTTAAAC TCTCCAGGCC CCTTCCCTTT CATCCAAGAC	1620
	AACATCTCAT TCTATGCAAC AATTGGTGTT TGTCTCCTCT TCATTGTCGT TTTAACCTG	1680

60

65

ES 2 270 469 T3

	CTAATTTGTC ACAAGTACAA AAAGCAATTT AGGTATGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1740
	GTGACCGGCT CCTCAGATAA TGAGTACTTC TACGTTGATT TCAGAGAATA TGAATATGAT	1800
5	CTCAAATGGG AGTTTGATTT CAGAGAATAT GAATATGATC TCAAATGGGA GTTTCCAAGA	1860
	GAAAATTTAG AGTTTGGGAA GGTACTAGGA TCAGGTGCTT TTGGAAAAGT GATGAACGCA	1920
10	ACAGCTTATG GAATTAGCAA AACAGGAGTC TCAATCCAGG TTGCCGTCAA AATGCTGAAA	1980
	GAAAAAGCAG ACAGCTCTGA AAGAGAGGCA CTCATGTCAG AACTCAAGAT GATGACCCAG	2040
	CTGGGAAGCC ACGAGAATAT TGTGAACCTG CTGGGGGCGT GCACACTGTC AGGACCAATT	2100
15	TACTTGATTT TTGAATACTG TTGCTATGGT GATCTTCTCA ACTATCTAAG AAGTAAAAGA	2160
	GAAAAATTTT ACAGGACTTG GACAGAGATT TTCAAGGAAC ACAATTTTCAG TTTTACCCC	2220
20	ACTTTCCAAT CACATCCAAA TTCCAGCATG CCTGGTTCAA GAGAAGTTCA GATACACCCG	2280
	GACTCGGATC AAATCTCAGG CCTTCATGGG AATTCATTTT ACTCTGAAGA TGAAATTGAA	2340
	TATGAAAACC AAAAAAGGCT GGAAGAAGAG GAGGACTTGA ATGTGCTTAC ATTTGAAGAT	2400
25	CTTCTTTGCT TTGCATATCA AGTTGCCAAA GGAATGGAAT TTCTGGAATT TAAGTCGTGT	2460
	CTTCACAGAG ACCTGGCCGC CAGGAACGTG CTTGTACCCC ACGGGAAAGT GGTGAAGATA	2520
30	TGTGACTTTG GATTGGCTCG AGATATCATG AGTGATTCCA ACTATGTTGT CAGGGGCAAT	2580
	GCCCGTCTGC CTGTAAAATG GATGGCCCCC GAAAGCCTGT TTGAAGGCAT CTACACCATT	2640
	AAGAGTGATG TCTGGTCATA TGGAATATTA CTGTGGGAAA TCTTCTCACT TGGTGTGAAT	2700
35	CCTTACCCTG GCATTCCGGT TGATGCTAAC TTCTACAAAC TGATTCAAAA TGGATTTAAA	2760
	ATGGATCAGC CATTTTATGC TACAGAAGAA ATATACATTA TAATGCAATC CTGCTGGGCT	2820
40	TTTGACTCAA GGAAACGGCC ATCCTTCCCT AATTTGACTT CGTTTTTAGG ATGTCAGCTG	2880
	GCAGATGCAG AAGAAGCGAT GTATCAGAAT GTGGATGGCC GTGTTTCGGA ATGTCCTCAC	2940
	ACCTACCAAA ACAGGCGA	2958

45

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 24:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 2949 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: doble
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 24

65

ES 2 270 469 T3

	ATGCCGGCGT TGGCGCGCGA CGCGGGCACC GTGCCCGCTGC TCGTTGTTTT TTCTGCAATG	60
5	ATATTGGGA CTATTACAAA TCAAGATCTG CCTGTGATCA AGTGTGTTTT AATCAATCAT	120
	AAGAACAATG ATTCATCAGT GGGGAAGTCA TCATCATATC CCATGGTATC AGAATCCCCG	180
	GAAGACCTCG GGTGTGCGTT GAGACCCCGAG AGCTCAGGGA CAGTGATCGA AGCTGCCGCT	240
10	GTGGAAGTGG ATGTATCTGC TTCCATCACA CTGCAAGTGC TGGTCGATGC CCCAGGGAAC	300
	ATTTCTGTCT TCTGGGTCTT TAAGCACAGC TCCTGAATT GCCAGCCACA TTTTGATTTA	360
15	CAAAACAGAG GAGTTGTTTC CATGGTCATT TTGAAAATGA CAGAAACCCA AGCTGGAGAA	420
	TACCTACTTT TTATTCAGAG TGAAGCTACC AATTACACAA TATTGTTTAC AGTGAGTATA	480
	AGAAATACCC TGCTTTACAC ATTAAGAAGA CCTTACTTTA GAAAAATGGA AAACCAGGAC	540
20	GCCCTGCTCT GCATATCTGA GAGCGTTCCA GAGCCGATCG TGAATGGGT GCTTTGCGAT	600
	TCACAGGGGG AAAGCTGTAA AGAAGAAAGT CCAGCTGTTG TTAAAAAGGA GAAAAAGTG	660
	CTTCATGAAT TATTGGGAC GGACATAAGG TGCTGTGCCA GAAATGAACT GGGCAGGGAA	720
25	TGCACCAGGC TGTTCACAAT AGATCTAAAT CAAACTCCTC AGACCACATT GCCACAATTA	780
	TTTCTTAAAG TAGGGGAACC CTTATGGATA AGGTGCAAAG CTGTTTATGT GAACCATGGA	840
30	TTCGGGCTCA CCTGGGAATT AGAAAAACAA GUACTCGAGG AGGGCAACTA CTTTGAGATG	900
	AGTACCTATT CAACAAACAG AACTATGATA CGGATTCTGT TTGCTTTTGT ATCATCAGTG	960
	GCAAGAAACG ACACCGGATA CTACACTTGT TCCTCTTCAA AGCATCCCAG TCAATCAGCT	1020
35	TTGGTTACCA TCGTAGGAAA GGGATTTATA AATGCTACCA ATTCAAGTGA AGATTATGAA	1080
	ATTGACCAAT ATGAAGAGTT TTGTTTTTCT GTCAGGTTTA AAGCCTACCC ACAATCAGA	1140
40	TGTACGTGGA CCTTCTCTCG AAAATCATTT CCTGTGAGC AAAAGGTCT TGATAACGGA	1200
	TACAGCATAT CCAAGTTTTG CAATCATAAG CACCAGCCAG GAGAATATAT ATTCCATGCA	1260
	GAAAATGATG ATGCCCAATT TACCAAAATG TTCACGCTGA ATATAAGAAG GAAACCTCAA	1320
45	GTGCTCGCAG AAGCATCGGC AAGTCAGGCG TCCTGTTTCT CGGATGGATA CCCATTACCA	1380
	TCTTGACCT GGAAGAAGTG TTCAGACAAG TCTCCCAACT GCACAGAAGA GATCACAGAA	1440
	GGAGTCTGGA ATAGAAAGGC TAACAGAAA GTGTTTGGAC AGTGGGTGTC GAGCAGTACT	1500
50	CTAAACATGA GTGAAGCCAT AAAAGGGTTC CTGGTCAAGT GCTGTGCATA CAATTCCCTT	1560
	GGCACATCTT GTGAGACGAT CCTTTTAAAC TCTCCAGGCC CTTCCCTTT CATCCAAGAC	1620
55	AACATCTCAT TCTATGCAAC AATTGGTGTT TGTCTCCTCT TCATTGTCGT TTAAACCCTG	1680

ES 2 270 469 T3

	CTAATTTGTC ACAAGTACAA AAAAGCAATTT AGGTATGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1740
	GTGACCGGCT CCTCAGATAA TGAGTACTTC TACGTTGATT TCAGAGAATA TGAATATGAT	1800
5	CTCAAATGGG AGTTTCCAAG AGAAAATTGG CACAAATGGG AGTTTCCAAG AGAAAATTTA	1860
	GAGTTTGGGA AGGTACTAGG ATCAGGTGCT TTTGGAAAAG TGATGAACGC AACAGCTTAT	1920
10	GGAATTAGCA AAACAGGAGT CTCAATCCAG GTTGCCCTCA AAATGCTGAA AGAAAAAGCA	1980
	GACAGCTCTG AAAGAGAGGC ACTCATGTCA GAACTCAAGA TGATGACCCA GCTGGGAAGC	2040
	CACGAGAATA TTGTGAACCT GCTGGGGGCG TGCACACTGT CAGGACCAAT TTACTTGATT	2100
15	TTTGAATACT GTTGCTATGG TGATCTTCTC AACTATCTAA GAAGTAAAAG AGAAAAATTT	2160
	CACAGGACTT GGACAGAGAT TTTCAAGGAA CACAATTTCA GTTTTTACCC CACTTTCCAA	2220
20	TCACATCCAA ATTCCAGCAT GCCTGGTTCA AGAGAAGTTC AGATACACCC GGACTCGGAT	2280
	CAAATCTCAG GGCTTCATGG GAATTCATTT CACTCTGAAG ATGAAATTGA ATATGAAAAC	2340
	CAAAAAAGGC TGAAGAAGA GGAGGACTTG AATGTGCTTA CATTTGAAGA TCTTCTTGC	2400
25	TTTGCATATC AAGTTGCCAA AGGAATGGAA TTTCTGGAAT TTAAGTCGTG TGTTCACAGA	2460
	GACCTGGCCG CCAGGAACGT GCTTGTCACC CACGGGAAAG TGGTGAAGAT ATGTGACTTT	2520
30	GGATTGGCTC GAGATATCAT GAGTGATTCC AACTATGTTG TCAGGGGCAA TGCCCGTCTG	2580
	CCTGTAAAAT GGATGGCCCC CGAAAGCCTG TTTGAAGGCA TCTACACCAT TAAGAGTGAT	2640
	GTCTGGTCAT ATGGAATATT ACTGTGGGAA ATCTTCTCAC TTGGTGTGAA TCCTTACCCT	2700
35	GGCATTCGGG TTGATGCTAA CTTCTACAAA CTGATTCAAA ATGGATTAA AATGGATCAG	2760
	CCATTTTATG CTACAGAAGA AATATACATT ATAATGCAAT CCTGCTGGGC TTTTGACTCA	2820
40	AGGAAACGGC CATCCTTCCC TAATTTGACT TCGTTTTTAG GATGTCAGCT GGCAGATGCA	2880
	GAAGAAGCGA TGTATCAGAA TGTGGATGGC CGTGTTCGG AATGTCCTCA CACCTACCAA	2940
	AACAGGCCA	2949

45

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50 (A) LONGITUD: 2958 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: doble

55 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc a ARNm

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 25:

65

ES 2 270 469 T3

	ATGCCGGCGT TGGCGCGCGA CGCGGGCACC GTGCCGCTGC TCGTTGTTTT TTCTGCAATG	60
5	ATATTTGGGA CTATTACAAA TCAAGATCTG CCTGTGATCA AGTGTGTTTT AATCAATCAT	120
	AAGAACAATG ATTCATCAGT GGGGAAGTCA TCATCATATC CCATGGTATC AGAATCCCCG	180
	GAAGACCTCG GGTGTGCGTT GAGACCCCAG AGCTCAGGGA CAGTGTACGA AGCTGCCGCT	240
10	GTGGAAGTGG ATGTATCTGC TTCCATCACA CTGCAAGTGC TGGTCGATGC CCCAGGGAAC	300
	ATTTCTGTCT TCTGGGTCTT TAAGCACAGC TCCCTGAATT GCCAGCCACA TTTTGATTTA	360
15	CAAAACAGAG GAGTTGTTTC CATGGTCATT TTGAAAATGA CAGAAACCCA AGCTGGAGAA	420
	TACCTACTTT TTATTCAGAG TGAAGCTACC AATTACACAA TATTGTTTAC AGTGAGTATA	480
	AGAAATACCC TGCTTTACAC ATTAAGAASA CCTTACTTTA GAAAAATGGA AAACCAGGAC	540
20	GCCCTGGTCT GCATATCTGA GAGCGTTCCA GAGCCGATCG TGAATGGGT GCTTTGCGAT	600
	TCACAGGGGG AAAGCTGTAA AGAAGAAAT CCAGCTGTTG TTAATAAGGA GAAAAAGTG	660
25	CTTCATGAAT TATTTGGGAC GGACATAAGG TGCTGTGCCA GAAATGAACT GGGCAGGGAA	720
	TGCACCAGGC TGTTCACAAAT AGATCTAAAT CAAACTCCTC AGACCACATT GCCACAATTA	780
	TTTCTTAAAG TAGGGGAACC CTTATGGATA AGGTGCAAAG CTGTTTCATGT GAACCATGGA	840
30	TTGCGGCTCA CCTGGGAATT AGAAAACAAA GCACTCGAGG AGGGCAACTA CTTTGAGATG	900
	AGTACCTATT CAACAAACAG AACTATGATA CGGATTCTGT TTGCTTTTGT ATCATCAGTG	960
35	GCAAGAAACG ACACCGGATA CTACACTTGT TCCTCTTCAA AGCATCCCAG TCAATCAGCT	1020
	TTGGTTACCA TCGTAGGAAA GGGATTATA AATGCTACCA ATTCAAGTGA AGATTATGAA	1080
	ATTGACCAAT ATGAAGAGTT TTGTTTTTCT GTCAGGTTTA AAGCCTACCC ACAAATCAGA	1140
40	TGTACGTGGA CCTTCTCTCG AAAATCATTT CCTTGTGAGC AAAAGGGTCT TGATAACGGA	1200
	TACAGCATAT CCAAGTTTTG CAATCATAAG CACCAGCCAG GAGAATATAT ATTCCATGCA	1260
45	GAAAATGATG ATGCCCAATT TACCAAAATG TTCACGCTGA ATATAAGAAG GAAACCTCAA	1320
	GTGCTCGCAG AAGCATCGGC AAGTCAGGCG TCCTGTTTCT CGGATGGATA CCCATTACCA	1380
	TCTTGGACCT GGAAGAAGTG TTCAGACAAG TCTCCCAACT GCACAGAAGA GATCACAGAA	1440
50	GGAGTCTGGA ATAGAAAGGC TAACAGAAAA GTGTTTGGAC AGTGGGTGTC GAGCAGTACT	1500
	CTAAACATGA GTGAAGCCAT AAAAGGGTTC CTGGTCAAGT GCTGTGCATA CAATTCCCTT	1560
55	GGCACATCTT GTGAGACGAT CCTTTTAAAC TCTCCAGGCC CCTTCCCTTT CATCCAAGAC	1620
	AACATCTCAT TCTATGCAAC AATTGGTGTT TGTCTCCTCT TCATTGTCGT TTTAACCCTG	1680

ES 2 270 469 T3

	CTAATTTGTC ACAAGTACAA AAAGCAATTT AGGTATGAAA GCCAGCTACA GATGGTACAG	1740
	GTGACCGGCT CCTCAGATAA TGAGTACTTC TACGTTGATT TCAGAGGCTC CTCAGATAAT	1800
5	GAGTACTTCT ACGTTGATTT CAGAGAATAT GAATATGATC TCAAATGUGA GTTTCCAAGA	1860
	GAAAATTTAG AGTTTGGGAA GGTACTAGGA TCAGGTGCTT TTGGAAAAGT GATGAACGCA	1920
10	ACAGCTTATG GAATTAGCAA AACAGGAGTC TCAATCCAGG TTGCCGTCAA AATGCTGAAA	1980
	GAAAAAGCAG ACAGCTCTGA AAGAGAGGCA CTCATGTCAG AACTCAAGAT GATGACCCAG	2040
	CTGGGAAGCC ACGAGAATAT TGTGAACCTG CTGGGGGGCT GCACACTGTC AGGACCAATT	2100
15	TACTTGATTT TTGAATACTG TTGCTATGCT GATCTTCTCA ACTATCTAAG AAGTAAAAGA	2160
	GAAAAATTTT ACAGGACTTG GACAGAGATT TTCAAGGAAC ACAATTTTCAG TTTTACCCC	2220
20	ACTTTCCAAT CACATCCAAA TTCCAGCATG CCTGGTTCAA GAGAAGTTCA GATACACCCG	2280
	GACTCGGATC AAATCTCAGG GCTTCATGGG AATTCATTTT ACTCTGAAGA TGAAATTGAA	2340
	TATGAAAACC AAAAAAGGCT GGAAGAAGAG GAGGACTTGA ATGTGCTTAC ATTTGAAGAT	2400
25	CTTCTTTGCT TTGCATATCA AGTTGCCAAA GGAATGGAAT TTCTGGAATT TAAGTCGTGT	2460
	GTTTACAGAG ACCTGGCCGC CAGGAACGTG CTTGTACCCC ACGGGAAAGT SGTGAAGATA	2520
30	TGTGACTTTG GATTGGCTCG AGATATCATG AGTGATTCCA ACTATGTTGT CAGGGGCAAT	2580
	GCCCCGTCTG CTGTAAATG GATGGCCCCC GAAAGCCTGT TTGAAGGCAT CTACACCATT	2640
	AAGAGTGATG TCTGGTCATA TGGAATATTA CTGTGGGAAA TCTTCTCACT TGGTGTGAAT	2700
35	CCTTACCCTG GCATTCCGGT TGATGCTAAC TTCTACAAAC TGATTCAAAA TGGATTTAAA	2760
	ATGGATCAGC CATTTTATGC TACAGAAGAA ATATACATTA TAATGCAATC CTGCTGGGCT	2820
40	TTTGAATCAA GGAAACGGCC ATCCTTCCCT AATTTGACTT CGTTTTTAGG ATGTCAGCTG	2880
	GCAGATGCAG AAGAAGCGAT GTATCAGAAT GTGGATGCCG GTGTTTCGGA ATGTCCTCAC	2940
45	ACCTACCAAA ACAGGCGA	2958

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 26:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 26:

TGTCGAGCAG TACTCTAAAC A

21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 27:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

ES 2 270 469 T3

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 27:

ATCCTAGTAC CTTCCCAAAC TC

22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 28:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 28:

CTTCCTGGGC ATGGAGTC

18

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 29:

CGCTCAGGAG GAGCAATGAT

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 30:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 30:

ES 2 270 469 T3

CAATTTAGGT ATGAAAGCC

19

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 31:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 19 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 10 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)
- 15 (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 31:

20 CAAACTCTAA ATTTTCTCT

19

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 32:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 21 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- 35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 32:

TGTCTTTGCA GGGAAGGTTA C

21

40 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 33:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 20 pares de bases
 - 45 (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 50 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: otro ácido nucleico (ADN sintético)
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 33:

55 GTACCTTTCA GCATTTTGAC

20

60

65