



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 004**

51 Int. Cl.:
C07K 14/705 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01927474 .5**

86 Fecha de presentación : **27.04.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1297013**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Uso de TACI como agente antitumoral.**

30 Prioridad: **27.04.2000 US 199946 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Biogen Idec MA Inc.**
14 Cambridge Center
Cambridge, Massachusetts 02142, US
Apoxis S.A.

72 Inventor/es: **Ambrose, Christine;**
Thompson, Jeffrey;
Schneider, Pascal y
Rennert, Paul

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 271 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de TACI como agente antitumoral.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a métodos de tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad asociada a la proliferación celular no deseada, incluido el cáncer.

10 **Antecedentes de la invención**

Los miembros de la familia de citocinas que constituyen los factores de necrosis tumoral (TNF) están involucrados en un abanico cada vez más amplio de funciones biológicas críticas. Cada miembro de la familia TNF actúa fijándose a uno o más miembros de una familia paralela de proteínas receptoras, a saber la familia de proteínas que constituyen los receptores de TNF. Receptores de TNF que, a su vez, transducen señales al interior de la célula para inducir un espectro de respuestas fisiológicas o de crecimiento. Muchas de las señales transducidas por los receptores de TNF influyen en el destino de la célula, y a menudo desencadenan una diferenciación celular terminal. Ejemplos de diferenciación celular incluyen proliferación, maduración, migración y muerte.

En la patente de EE.UU. 5,969,102, se describe TACI (proteína que interacciona con CAML y activa la transmembrana, del inglés, Transmembrane Activator CAML Interactor protein), una nueva proteína que actúa como receptor para miembros de la familia TNF. Sin embargo, el correspondiente miembro de la familia TNF que es ligando de TACI no se conocía.

La presente invención describe que el miembro APRIL de la familia TNF, que se describe en el documento WO 99/12965, es un ligando para TACI. También es un descubrimiento de la presente invención que los reactivos de TACI son particularmente útiles en el tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad asociada con la proliferación no deseada de células, incluido, por ejemplo, el cáncer.

30 **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un reactivo de TACI en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un tumor sólido, donde dicho medicamento prolonga el tiempo medio de supervivencia y/o reduce el tamaño del tumor sólido, donde dicho reactivo de TACI puede aumentar o disminuir la unión de ligandos a TACI y donde dicho reactivo de TACI es un polipéptido de fusión que comprende al menos dos segmentos, donde un primer segmento comprende un polipéptido de TACI o fragmento del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

40 (a) restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO: 1;

(b) restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO: 1;

(c) restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1;

45 (d) restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO:1;

(e) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO: 1;

50 (f) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO: 1;

(g) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1; y

55 (h) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO: 1, y

60 un segundo segmento comprende un polipéptido inmunoglobulínico. Tales tumores sólidos incluyen pero sin limitarse a ellos, cáncer, y concretamente cáncer de células renales, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de mama, sarcoma, carcinoma de ovario, cáncer rectal, cáncer de garganta, melanoma, cáncer de colon, cáncer de vejiga, mastocitoma, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de mama, carcinoma faríngeo de células escamosas, cáncer gastrointestinal y cáncer de estómago.

65 Hay que entender que la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente son ilustrativas y explicativas y pretenden proporcionar una explicación detallada de la invención reivindicada.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar un entendimiento adicional de la invención, se incorporan en esta memoria descriptiva y constituyen una parte de ella, ilustran varias realizaciones de la invención, y junto con la descripción sirven para explicar los principios, de la invención.

La Figura 1 es una representación esquemática de la secuencia de ácidos nucleicos (SEQ ID NO:2) de un cDNA para TACI humana y su secuencia de aminoácidos derivada (SEQ ID NO:1) cartografiada en el vector pCA336.

La Figura 2 es una representación esquemática del inserto de secuencia de ácido nucleico en pJST552 que codifica TACI de longitud completa, humana, con etiqueta FLAG en el extremo N-terminal.

La Figura 3 es una representación esquemática de la secuencia de DNA (SEQ ID NO: 5) y su secuencia de aminoácidos derivada (SEQ ID NO:6) del dominio extracelular de TACI con una región tallo (en inglés *stalk*) truncada fusionada a Fc de IgG humana. Ésta se ensambló como el plásmido pJST572. La secuencia señal de IgG-kappa murina, nucleótidos 1-69 (aminoácidos 1-23), se fusionó en marco con el dominio extracelular de TACI humana (aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1) como nucleótidos 70-411 (aminoácidos 24-137) que se fusionó en marco al Fc de hIgG1 como nucleótidos 412-1098 (aminoácidos 138-366). El sitio señal predicho para la escisión por peptidasa está después del aminoácido 20.

La Figura 4 es una representación esquemática de la secuencia de DNA (SEQ ID NO:7) y su secuencia de aminoácidos derivada (SEQ ID NO: 8) del dominio extracelular de TACI con una región tallo truncada que comienza después de la segunda metionina fusionada a Fc de IgG humana. Ésta se ensambló como el plásmido pJST591. La secuencia señal de IgG-kappa murina, nucleótidos 1-66 (aminoácidos 1-22), se fusionó en marco con el dominio extracelular de TACI humana (aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO: 1) como nucleótidos 67-315 (aminoácidos 23-105), que se fusionó en marco con el Fc de hIgG1 como nucleótidos 316-1002 (aminoácidos 106-334). El sitio predicho en la señal para la escisión por peptidasa está después del aminoácido 20.

La Figura 5 es una representación esquemática de la secuencia de ácidos nucleicos y su secuencia derivada de aminoácidos del dominio extracelular completo de TACI fusionada a la secuencia de Fc de IgG humana, como está ensamblada en el plásmido PS882, donde hay una secuencia señal-(HA) corta de hemaglutinina en marco con la metionina nativa (aminoácido 18) y la secuencia del dominio extracelular de TACI a través del aminoácido 177 (valina, que es el aminoácido 160 de TACI) después de lo cual hay un constructo Fc de IgG humana en marco.

La Figura 6 es una representación esquemática de la secuencia de ácidos nucleicos (SEQ ID NO:4) y su secuencia de aminoácidos derivada (SEQ ID NO:3) de un constructo de APRIL murina con etiqueta myc para expresión en células de *Pichia pastoris*, como se indica en el mapa del plásmido pCMM276, que incluye la secuencia señal del factor de cruzamiento alfa, que se separa por escisión; el epitopo de myc (los 11 primeros aminoácidos después de la secuencia señal; subrayados); una región enlazadora corta (los 8 aminoácidos siguientes); y el dominio extracelular soluble de la secuencia codificante de APRIL murina desde el aminoácido 20, que es una alanina, hasta el primer codón de parada.

La Figura 7 es una representación esquemática de la secuencia de ácidos nucleicos del dominio extracelular soluble con etiqueta FLAG, de APRIL murina, y la correspondiente secuencia de aminoácidos, cartografiada en el plásmido PS784 de expresión en mamíferos, también conocido como LT032, donde hay una secuencia señal de HA (en la caja), el epitopo de FLAG (subrayado), una secuencia enlazadora corta, y después la secuencia de APRIL murina soluble (flecha que empieza en alanina).

La Figura 8 es una representación esquemática de APRIL murina purificada con etiqueta myc, que se une a células transfectadas con TACI. Se transfectaron células 293EBNA con el plásmido de expresión pJST552 que expresaba TACI humana de longitud completa con etiqueta FLAG. Las células se recogieron 48 horas más tarde usando EDTA 5 mM y se tiñeron con APRIL murina con etiqueta myc a diversas concentraciones. Ningún control proteínico se tiñó con reactivos de detección (APRIL antimurina de conejo y PE anti-conejo de burro (Jackson Immunoresearch)). La tinción en FL1 de la proteína codificada por el plásmido de expresión GFP ilustra la eficacia de la expresión.

La Figura 9 es una representación esquemática de la secuencia de DNA del dominio extracelular soluble con etiqueta FLAG de APRIL humana (SEQ ID NO: 9) y la correspondiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 10) clonada en el vector LT033 de expresión en mamíferos. Este constructo contiene una etiqueta de secuencia señal de HA (en caja), la etiqueta del epitopo de FLAG (subrayado), y una secuencia enlazadora corta fusionada a APRIL humano soluble (flecha, que empieza en alanina).

La Figura 10 es una serie de representaciones de transferencias Western que delinean la inmunoprecipitación de APRIL murina con etiqueta FLAG usando la proteína de fusión de TACI humana (1-160)-Ig (hTACI(1-160)-Ig). La Figura 10A es una representación de una transferencia Western que muestra tinción con Ponceau-S de cargas de proteína para los ligandos. La Figura 10B es una representación de una transferencia Western que indica la cantidad de hTACI(1-160)-Ig usada en las inmunoprecipitaciones por revelado de la porción Fc de IgG. La Figura 10C es una representación de una transferencia Western que indica que sólo la APRIL inmunoprecipitó con hTACI(1-160)-Ig, como se evidencia revelando la etiqueta FLAG.

ES 2 271 004 T3

La Figura 11 indica los resultados de la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* de células de adenocarcinoma de colon HT29 por hTACI(1-114)-Ig.

5 La Figura 12 indica los resultados de la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* de células de carcinoma de pulmón A594 por hTACI(1-114)-Ig.

La Figura 13 muestra una superposición de histogramas de la unión de hTACI(1-114)-Ig y hTACI(32-114)-Ig a células que expresan establemente APRIL murina de superficie.

10 La Figura 14 muestra una representación gráfica de un análisis ELISA de la unión de APRIL murina y humana a hTACI(32-114)-Ig.

Descripción detallada de la invención

15 Ahora se ha descubierto inesperadamente que TACI es un receptor para APRIL (del inglés, A Proliferation Inducing Ligand; en español, ligando inductor de proliferación). También es un descubrimiento inesperado de la presente invención que los reactivos TACI se pueden usar en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada a tumores sólidos en mamíferos. Tal medicamento prolonga el tiempo medio de supervivencia de dicho mamífero en aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25% o más, comparado con la ausencia de administración del medicamento para dicha enfermedad. Además, es un descubrimiento inesperado de la presente invención que los medicamentos se pueden utilizar para reducir el tamaño de un tumor localizado sobre o dentro de un mamífero, donde dicho medicamento reduce el tamaño de dicho tumor en aproximadamente 10%, 15%, 20%, 23% o más si se compara con la no administración del medicamento.

25 Tal como se utiliza aquí, “tratar o tratamiento” significa una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de esta invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitarse a ellos, uno o más de los siguientes: alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (v.g., no empeoramiento) de la enfermedad, prevención de la diseminación (v.g., metástasis) de la enfermedad, prevención de la incidencia o recurrencia de la enfermedad, retraso o aminoración del avance de la enfermedad, mejoría del estado de enfermedad y remisión (ya sea parcial o total). El término “tratamiento” también abarca una reducción de las consecuencias patológicas de una enfermedad asociada con una proliferación celular no deseada, incluyendo específicamente el cáncer.

30 “Mamífero” como se utiliza aquí, significa cualquier mamífero incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros, ratas, ratones y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

35 “Una enfermedad asociada con proliferación celular no deseada” como se usa aquí, incluye pero no se limita a cáncer, específicamente, enfermedades que comprenden al menos un tumor sólido, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, cáncer de células renales, sarcoma de Kaposi, cáncer de mama, sarcoma, carcinoma de ovarios, cáncer rectal, cáncer de garganta, melanoma, cáncer de colon, cáncer de vejiga, mastocitoma, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de mama, carcinoma faríngeo de células escamosas, cáncer gastrointestinal o cáncer de estómago. Preferiblemente, el cáncer es mastocitoma, melanoma, linfoma, adenocarcinoma mamario, cáncer de próstata y mama. También se contemplan otras condiciones asociadas con la proliferación celular no deseada, incluyendo pero sin limitarse a hiperproliferación celular (hiperplasia), seleccionada del grupo que consiste en, por ejemplo, escleroderma, queratitis superficial crónica debida a artritis reumatoide, cicatrices postquirúrgicas y fibrosis de pulmón, hígado y útero.

40 Como se utiliza aquí “administrar” significa que el medicamento se puede administrar a solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos y se puede combinar con un vehículo fisiológicamente aceptable para el mismo. La cantidad eficaz y el método de administración del medicamento particular puede variar en función del mamífero individual y del estadio de la enfermedad y otros factores evidentes para un experto en la técnica. La(s) ruta(s) de administración útiles en una aplicación particular son evidentes para un experto en la técnica.

45 Las rutas de administración incluyen pero no se limitan a la transdérmica, parenteral, gastrointestinal, transbronquial y transalveolar. La administración tópica se lleva a cabo utilizando una crema, un gel, un colutorio, etc. aplicado tópicamente que contiene un conjugado oligonucleotídico. La administración transdérmica se lleva a cabo por aplicación de una crema, colutorio, gel, etc., capaz de dejar que el medicamento penetre en la piel y entre en la circulación sanguínea. Las rutas parenterales de administración incluyen, pero no se limitan a inyección eléctrica o directa tal como inyección directa en un conducto venoso central, o inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las rutas gastrointestinales de administración incluyen pero no se limitan a ingestión y administración rectal. Las rutas transbronquial y transalveolar de administración incluyen, pero no se limitan a, inhalación, ya sea por la boca o por la nariz.

50 Una “cantidad eficaz” tal como se utiliza aquí es una cantidad suficiente para producir resultados clínicos beneficiosos o deseados (Stites *et al.*, BASIC & CLINICAL IMMUNOLOGY, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1982). Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones como se describe aquí. Para los fines de esta invención, una cantidad eficaz de un medicamento que comprende un reactivo de TACI es una cantidad suficiente para alargar el tiempo medio de supervivencia de un mamífero en al menos un 10%, alternativamente 13%, 20% o 25%, en comparación con la supervivencia media en ausencia de la administración de dicho

ES 2 271 004 T3

medicamento. La detección y medición de indicadores de eficacia se basan generalmente en la medición de síntomas clínicos asociados con el estado de enfermedad, tal como una mayor esperanza de vida media después del tratamiento con un medicamento que comprende un reactivo de TACI.

5 Una cantidad eficaz de un medicamento que comprende un reactivo de TACI para reducir el tamaño de un tumor sobre la superficie o en el interior de un mamífero es una cantidad suficiente para reducir el tamaño del tumor sobre la superficie o en el interior del mamífero en al menos un 10%, alternativamente 15%, 20% o 25% más que en ausencia de la administración de dicho medicamento. Los métodos para medir el tamaño de un tumor en un mamífero son conocidos para los expertos en la técnica y se pueden medir por procedimientos no invasivos, incluyendo, pero sin
10 limitarse a ellos, el uso de un micrómetro para medir el diámetro del tumor, si el tumor está localizado en la superficie exterior de un mamífero. Alternativamente, si el tumor está localizado en el interior del mamífero, se puede usar MRI para medir el diámetro del tumor. Los procedimientos invasivos incluyen extirpar quirúrgicamente el tumor del mamífero y pesar el tumor y comparar el tamaño del tumor antes del tratamiento y con el medicamento que comprende el reactivo de TACI.

15 Como se utiliza aquí “un reactivo de TACI” significa aquellos reactivos que pueden influir en como es interpretada la señal de TACI dentro de la célula, incluyendo reactivos de TACI antagonistas que pueden disminuir la unión del ligando a TACI, incluyendo por ejemplo, proteínas de fusión con TACI, tal como TACI-Fc de IgG. También se contemplan reactivos TACI agonistas que pueden aumentar la unión del ligando a TACI, incluyendo, por ejemplo,
20 anticuerpos frente a TACI tales como anticuerpos monoclonales anti-TACI. El término dominio Fc se refiere a una parte de la molécula que comprende los dominios bisagra, CH2 y CH3, pero que carece de los sitios para que se una el antígeno. Se entiende que el término incluye las regiones equivalentes de una IgG, una IgM y otros isotipos de anticuerpos.

25 Como se utiliza aquí, “prolongar el tiempo medio de supervivencia” significa que la esperanza de vida media asociada con una enfermedad particular asociada con la proliferación celular no deseada aumenta por término medio. La esperanza de vida media es conocida por los expertos en la técnica para diversas formas de cáncer en diversas formas de mamíferos, incluidas diversas formas de cáncer en seres humanos, y diversas formas de cáncer en roedores, incluyendo ratones. Adicionalmente, como se utiliza aquí, un tiempo medio de supervivencia prolongado, por ejemplo,
30 de aproximadamente 10% o más en comparación con el tiempo medio de supervivencia en ausencia de administración de un medicamento que comprende un reactivo de TACI, significa, por ejemplo, que para un paciente humano con una forma de cáncer que tiene un tiempo medio de supervivencia de aproximadamente 365 días (1 año) en ausencia de tratamiento, dicho medicamento incrementaría su esperanza de vida media en aproximadamente 10% de 365 días o más, durante un total de aproximadamente 400 días de supervivencia total.

35 Por “reactivo de TACI soluble” se entiende una forma soluble de una proteína TACI o fragmento de la misma en la que el dominio transmembranario ha sido escindido o mutado por técnicas bioquímicas o de DNA recombinante para que sea soluble. Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un reactivo de TACI en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un tumor sólido, donde dicho medicamento prolonga el tiempo
40 medio de supervivencia y/o reduce el tamaño del tumor sólido, donde dicho reactivo de TACI puede aumentar o disminuir la unión de ligandos a TACI y donde dicho reactivo de TACI es un polipéptido de fusión que comprende al menos dos segmentos, donde un primer segmento comprende un polipéptido de TACI o fragmento del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

45 (a) restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO:1;

(b) restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO: 1;

(c) restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1;

50 (d) restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO: 1;

(e) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO: 1;

55 (f) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO: 1;

60 (g) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1; y

(h) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO:1, y

65 un segundo segmento que comprende un polipéptido inmunoglobulínico.

En ciertas realizaciones, la invención reivindicada incluye el uso de fragmentos de TACI que tienen la capacidad de unirse a APRIL. Los fragmentos de TACI se pueden producir de varios modos, v.g., recombinantemente, por PCR,

por digestión proteolítica o por síntesis química. Los fragmentos internos o terminales de un polipéptido se pueden generar separando uno o más nucleótidos de uno o ambos extremos de un ácido nucleico que codifica el polipéptido. La expresión del DNA tratado por mutagénesis produce fragmentos polipeptídicos.

5 Los fragmentos polipeptídicos también se pueden sintetizar químicamente usando técnicas conocidas en el estado de la técnica tales como la química f-moc o t-boc en fase sólida de Merrifield convencional. Por ejemplo, los péptidos y las secuencias de DNA de la presente invención se pueden dividir arbitrariamente en fragmentos de longitud deseada sin solapamiento del fragmento, o dividir en fragmentos solapantes de una longitud deseada. Métodos de esta clase se describen con más detalle más adelante.

10 Las formas solubles de TACI a menudo pueden señalar eficazmente y, por ello, se pueden administrar como un fármaco que ahora simula la forma de membrana natural. Es posible que la TACI citada aquí sea secretada de forma natural como citoquinas solubles, sin embargo, si no es así, se puede reconstruir el gen para forzar la secreción. Para crear una forma secretada soluble de TACI, habría que eliminar a nivel de DNA las regiones transmembranarias del extremo N terminal, y alguna porción de la región tallo, y reemplazarlas por una secuencia líder de tipo I o
15 alternativamente de tipo II que permitiera una escisión proteolítica eficiente en el sistema de expresión elegido. Un experto en la técnica podría variar la cantidad de la región tallo retenida en el constructo de expresión y secreción para optimizar tanto las propiedades de unión al ligando como la eficacia de secreción. Por ejemplo, se podrían preparar los constructos que contienen todas las posibles longitudes tallo, es decir, truncaciones N-terminales. En
20 ciertas realizaciones, se producen las proteínas que comienzan en los aminoácidos 1 a 32. La secuencia tallo de longitud óptima sería el resultado de este tipo de análisis.

Por “sustancialmente puro” o “sustancialmente purificado” se entiende un compuesto (v.g., una molécula de ácido nucleico o una proteína) que se ha separado de sus componentes (v.g., moléculas de ácido nucleico, proteínas, lípidos y/o hidratos de carbono), que la acompañan de forma natural. Agua, tampones y otras moléculas pequeñas (v.g.,
25 moléculas con un peso molecular menor que aproximadamente 1000 daltons) pueden acompañar a un compuesto sustancialmente puro de la invención. Preferiblemente, un compuesto sustancialmente purificado está al menos en 70%, en peso, libre de componentes que lo acompañan de forma natural. Más preferiblemente, un compuesto sustancialmente purificado está al menos en 75%, en peso, libre de componentes que lo acompañan de forma natural; todavía
30 más preferiblemente al menos en 80%, en peso, libre; más preferiblemente aún al menos en 85%, en peso, libre; y aun más preferiblemente, al menos en 90%, en peso, libre de componentes que lo acompañan de forma natural. Lo más preferiblemente, un compuesto sustancialmente purificado está al menos en 95%, en peso, libre de componentes que lo acompañan de forma natural. En ciertas realizaciones de la

35 El “dominio extracelular de TACI” se refiere a una proteína o polipéptido de TACI que está libre de dominios transmembranario y citoplásmico de TACI. Normalmente, el dominio extracelular de TACI se extiende a lo largo de los aminoácidos 1 a aproximadamente 166 de SEQ ID NO: 1. Es entendido por un experto en la técnica que el dominio transmembranario identificado para el fragmento de proteína o polipéptido de TACI de la presente invención se identifica atendiendo a los criterios empleados rutinariamente en la técnica para identificar ese tipo de
40 dominio hidrofóbico. Los límites exactos de un dominio transmembranario varían pero lo más probable es que no varíen en más de aproximadamente cinco aminoácidos en cualquier extremo del dominio mencionado aquí específicamente.

“Identidad de secuencia” con respecto a las secuencias de aminoácidos de TACI identificadas aquí se define como el porcentaje de restos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos de aminoácidos en la
45 secuencia de aminoácidos de TACI, después de alinear las secuencias e introducir mellas, si es necesario, para obtener la máxima identidad de secuencia porcentual, y sin considerar ninguna sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. Para los fines de determinar la identidad porcentual de la secuencia de aminoácidos, la alineación se produce de varios modos que son bien conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, utilizando programas
50 de ordenador disponibles para el público tales como BLAST, ALIGN, or Megalign (DNASTAR). El experto en la técnica determinará los parámetros apropiados para medir la alineación local, incluido cualquier algoritmo necesario para obtener alineación máxima a lo largo de la longitud completa de las secuencias que están siendo comparadas, para detectar relaciones entre secuencias que comparten sólo regiones aisladas de similitud. (Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410).

55 Por “proteína de fusión” se entiende una proteína que comprende al menos dos segmentos de un fragmento polipeptídico o proteico unidos entre sí por cualquier medio, incluido, sin limitación, un enlace covalente (v.g. un enlace peptídico, un enlace no covalente (v.g., enlace iónico o puente de hidrógeno) o por un agente de entrecruzamiento químico. También se puede generar cualquier gama de proteínas de fusión portadoras de sólo el dominio extracelular
60 de la proteína TACI. Ejemplos no limitantes incluyen una proteína de fusión que comprende el dominio extracelular de la proteína TACI y un polipéptido inmunoglobulínico, incluido, por ejemplo, el polipéptido inmunoglobulínico IgG.

Además, se pueden utilizar técnicas clásicas de DNA recombinante para alterar las afinidades de unión de los anticuerpos recombinantes con sus antígenos por alteración de los restos de aminoácidos en la vecindad de los sitios de
65 unión al antígeno. La afinidad de unión al antígeno de un anticuerpo humanizado se puede incrementar por mutagénesis basada en modelación molecular. (Queen *et al.*, (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:10029-10033) que se incorpora aquí como referencia.

El medicamento que comprende un polipéptido de TACI puede incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos adecuados para el medicamento, por ejemplo, y sus formulaciones, se describen en REMINGTON' PHARMACEUTICAL SCIENCES, 16th ed., Oslo *et al.* Eds., Mack Publishing Co., 1980. Típicamente, se utiliza una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en la formulación para hacer la formulación isotónica. Ejemplos del vehículo incluyen tampones tales como solución salina, solución Ringer y solución de dextrosa. Preferiblemente, el pH de la solución es de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y más preferiblemente de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 7,8. Vehículos adicionales incluyen preparaciones de liberación sostenida tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, *v.g.*, liposomas, películas o micropartículas. Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos vehículos pueden ser más preferibles dependiendo de, por ejemplo, la ruta de administración y la concentración del medicamento que se está administrando.

La administración se puede efectuar por inyección (*v.g.*, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular) o por otros métodos tales como infusión que garanticen la liberación al flujo sanguíneo de una forma eficaz.

Los medicamentos que comprenden reactivos TACI se administran en una cantidad eficaz que se puede extrapolar fácilmente por los datos experimentales con animales, proporcionados aquí por métodos conocidos por los expertos en la técnica (*v.g.*, basados en el peso corporal, en la superficie corporal). Además, es competencia del médico experto aumentar o disminuir las cantidades del medicamento que comprende un reactivo de TACI para producir los efectos deseados sin causar efectos secundarios indeseables.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deberán interpretarse como limitantes de la misma.

25 Ejemplos

Los siguientes métodos y materiales se utilizaron en los Ejemplos descritos aquí a continuación.

30 I. Métodos y materiales

A. Clonación y expresión de APRIL murina A88 con etiqueta myc en *Pichia pastoris*

El vector de expresión pCCM276 (Figura 4), fue construido por reacción en cadena de polimerasa usando pCCM213.10 (muAPRIL H98 con etiqueta Myc) como molde y los oligonucleótidos sintéticos CDL620 y LTB619 como cebadores directo e inverso, respectivamente. El cebador directo CDL620 retroañade 10 aminoácidos de secuencia de APRIL murina para representar la forma escindida nativa, junto con un motivo KEL derivado de ligando FAS y un sitio *SacI*. Los fragmentos amplificados resultantes fueron digeridos con *SacI* y *NotI*, purificados y ligados en los mismos sitios de restricción de pCCM213.10. Este constructo de expresión contiene la secuencia señal del factor de cruzamiento alfa de levadura directamente fusionado a la etiqueta de epitopo de myc, el motivo KEL y el inicio de APRIL murina en Alanina 88. pCCM2786 se linealizó con *StuI*, se electroporó en la cepa GS115 (*his4-*) y se cultivó en medio mínimo que contenía dextrosa. Los transformantes HIS4 se analizaron en busca de expresión proteica inoculando una sola colonia representativa en medio rico (BMGY) y dejándolos crecer a densidad durante 48 horas a 30°C. Los cultivos se centrifugaron y los sedimentos celulares se resuspendieron (1:5) en un medio de inducción rico que contenía 2% de metanol (BMMY). Después de dos días de inducción a 30°C, se aplicaron sobre geles de SDS-PAGE y se evaluó la presencia de muAPRIL. La tinción con azul Coomassie y el análisis de transferencia Western (Western Blot) (con el mAB 9E10 anti-myc) confirmó la presencia de APRIL murina con etiqueta myc A88 glicosilada.

B. Purificación de Myc-APRIL murina A88

APRIL murina con etiqueta Myc (myc-muAPRIL) se expresó en *P. pastoris*. La proteína tiene un punto isoeléctrico de aproximadamente 7.45. 175 ml de sobrenadante de *Pichia* se dializaron en PBS durante una noche con una membrana de diálisis que corta a 30kD. Después, el dializado se hizo pasar a través de una columna de sepharose Q. myc-muAPRIL se recogió en el material eluido de la columna, mientras que los contaminantes quedaron unidos a ella. La myc-muAPRIL eluida se concentró a un volumen 20 veces menor y después se cromatografió sobre una columna de filtración en gel superdex 75. Después de la filtración en gel, se recuperaron 8 mg de myc-muAPRIL que tenía una OD (densidad óptica) de 1,0AU-1 mg de myc-muAPRIL. El gel de SDS-PAGE sometido a tinción Coomassie presentó una preparación homogénea de myc-muAPRIL con dos bandas que migraban a pesos moleculares de aproximadamente 22 kD y 18 kD. El análisis de transferencia Western usando el anticuerpo monoclonal de ratón 9E10 (anti-myc) indicó que ambas bandas observadas eran inmunoreactivas. El extremo N esperado de la myc-muAPRIL purificada se verificó por degradación de Edman de la proteína sometida a transferencia. La secuenciación del terminal N y la inmunoreactividad frente a 9E 10 demuestran que la etiqueta myc estaba presente en los terminales N de myc-muAPRIL.

C. Purificación de APRIL murina-FLAG

El plásmido PS784 (también llamado LT032) (Figura 7) se utilizó para transfectar temporalmente células 293 T usando reactivo de lipofectamina (Gibco-BRL) y medio libre de suero. El plásmido, construido en el vector de expresión de mamíferos PCR3 (Invitrogen) codifica el dominio soluble de APRIL murina que se une al receptor, con

una etiqueta FLAG N-terminal, en el medio de cultivo celular. La proteína FLAG-APRIL se purificó en medio libre de suero utilizando una columna mAb M2 anti-FLAG y exceso de péptido FLAG purificado, siguiendo las instrucciones de los fabricantes (Kodak). Alternativamente, APRIL murino y otros ligandos etiquetados con FLAG se analizaron directamente en los medios acondicionados.

5

D. Expresión de hTACI(1-160)-Ig

Se utilizó un plásmido que codifica hTACI(1-160)-Ig (PS882; Figura 5) soluble para transfectar temporalmente células 293. Se usó medio acondicionado de células 293 que sobreexpresan hTACI(1-160)-Ig en el análisis de inmunoprecipitación para detectar la unión a la proteína APRIL.

10

E. Expresión de TACI de longitud completa

Un plásmido que codifica TACI de longitud completa con etiqueta flag (pJST552; Figura 2) se transfectó temporalmente en células 293. La forma de longitud completa de la molécula se retiene sobre la superficie celular. Estas células transfectadas se usaron en análisis FACS para detectar la unión a proteína APRIL.

15

F. Producción de FLAG-APRIL humana

El plásmido LT033 (Figura 9) se utilizó para transfectar temporalmente células 293 T usando reactivo lipofectamina (Gibco-BRL) y medio libre de suero. El plásmido, construido en el vector de expresión de mamíferos PCR3 (Invitrogen) codifica el dominio soluble de APRIL humana que se une al receptor, con una etiqueta FLAG N-terminal, y la proteína expresada se secreta en el medio de cultivo celular. FLAG-APRIL humana fue analizada directamente en el sobrenadante del cultivo.

20

25

Ejemplo 1

TACI humana expresada en células interacciona con APRIL murina con etiqueta Myc

Se cotransfectaron células 293EBNA con plásmidos que expresan TACI humana con etiqueta FLAG en el terminal N (pJST552) (véase Figura 2), y un marcador GFP, (AN050). Las transfecciones se realizaron usando Lipofectamina 2000 (LifeTechnologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El medio de transfección era DMEM enriquecido con 10% de FBS, 4 mM de glutamina, y 50 μ M de Z-VAD (BACHEM Bioscience Inc.). Se recogieron las células con PBS enriquecido con 5 mM de EDTA 24 horas después de la transfección. Las células se lavaron en tampón FACS (PBS-10% de FBS-0,02% de NaN_3) y se resuspendieron a una densidad de 5×10^6 células/mL. La expresión de TACI se verificó por tinción de 100 microlitros de células transfectadas con mAb anti-FLAG a 5 μ g/ml sobre hielo durante 30 minutos, seguido de IgG anti-ratón de burro-PE 1:100 (Jackson ImmunoResearch). Las células se analizaron para determinar su capacidad de unirse a APRIL a lo largo de un intervalo de concentraciones de 3 μ g/ml a 300 ng/ml por incubación sobre hielo en tampón FACS durante 30 minutos. La unión se reveló usando Rb1532, un Ab policlonal de conejo generado frente a mAPRIL (1:100), seguido de IgG anti-conejo de burro-PE (1:100, Jackson ImmunoResearch). Se incluyó 7-AAD en la mancha terminal y se usó para recolectar las células muertas. Las muestras se analizaron por FACS y se representaron gráficamente (Figura 8). La recolección de células analizadas se muestra como R1. La tinción específica se ve a las tres concentraciones diferentes de la proteína APRIL murina con etiqueta myc mostrada, en comparación con el control no proteico (Figura 8).

30

35

40

45

Ejemplo 2

hTACI(1-160)-Ig soluble interacciona con APRIL murina con etiqueta FLAG

250 μ l de Optimem que contenía hTACI(1-160)-Ig se mezclaron con varios ligandos FLAG de la familia TNF. Algunos de los ligandos estaban en Optimem mientras que otros fueron anti-FLAG (mAb M2)-purificados. La característica común fue que la cantidad usada era empíricamente la misma (500 ng para ligandos purificados, es decir, hBAFF, muBAFF, TRAIL, FasL, EDA). Los ligandos fueron producidos en bacterias (hBAFF, TRAIL) o expresados transitoriamente en células 293 EBNA (todos los demás). Los Receptores-Fc control fueron usados en su mayor parte como sobrenadantes Optimem, excepto TNFR1, OX40, LTBR, que se purificaron en columnas de proteína A. Se usó 1 μ g de receptores purificados. Las proteínas Receptor-Fc (aproximadamente 1 μ g) fueron mezcladas con ligandos FLAG (aproximadamente 500 ng). El volumen se ajustó a 1,2 ml con PBS y se añadieron 5 μ l de proteína A-Sepharose. La incubación se efectuó durante 1 h a 4°C sobre una rueda. Se recogieron glóbulos por centrifugación y se cargaron en una minicolumna (puntas amarillas con una frita de 1 mm de diámetro). Se hicieron lavados aplicando vacío en el fondo de la columna para aspirar medio y se hicieron 2 lavados con 400 μ l de PBS. Los glóbulos secos se eluyeron con 20 μ l de Citrato-NaOH pH 2,7 y el eluato se neutralizó con 6 μ l de Tris-HCl 1M pH 9,0. Se añadió tres veces tampón de muestra, 10 μ l cada vez, más DTT, la muestra se mantuvo a ebullición y se cargaron 22 μ l para el análisis por transferencia Western. La membrana secuencialmente se coloreó con Ponceau-S, se bloqueó en 4% de leche, 0,5% Tween-20, después se incubó con 1 μ g/ml de M2 en tampón de bloqueo, se lavó y se reveló con IgG anti-ratón de cabra-peroxidasa (1/5000 en tampón de bloqueo). Se usó ECL para iluminar la señal. La actividad de peroxidasa se retiró con azida, la membrana se lavó y después se indagó de nuevo con peroxidasa antihumana de burro.

50

55

60

65

ES 2 271 004 T3

Los resultados Western de la co-inmunoprecipitación indican que sólo flag-muAPRIL es capaz de co-inmunoprecipitar por TACI(1-160)-Ig. La unión de TACI(1-160)-Ig a muAPRIL parece ser específica ya que ninguno de los 14 ligandos de la familia TNF solubles restantes etiquetados con flag fueron capaces de interactuar con TACI(1-160)-Ig.

Ejemplo 3

Uso de la secuencia TACI derivada y antagonistas y agonistas de la unión y actividad de TACI, como modificadores de trastornos oncológicos y neoplásicos

En Celis *et al.*, CELL BIOLOGY, A LABORATORY HANDBOOK, Volumen uno, Academic Press, San Diego, CA, se describen ejemplos de la preparación e inoculación de células transformadas para estimar el crecimiento de células tumorales. 1997. Las células tumorales se obtuvieron a partir de diversas fuentes, incluyendo los bancos de células tumorales extensivos mantenidos por ATCC (Bethesda, MD), líneas de células inmortalizadas, líneas de células primarias inmortalizadas, líneas de células establemente transfectadas, tejido tumoral obtenido a partir de fuentes mamíferas, incluyendo humanas. La fuente del tejido es un determinante principal de elección de animales inmunodeficientes o normales (Celis *et al.*, *ibid.*). Además, hay una amplia variedad de técnicas para la inducción de crecimiento tumoral en diversos modelos animales usando insultos carcinogénicos o de otra clase.

Se desarrollaron modelos que utilizan el crecimiento tumoral en ratones inmunodeficientes como medio para determinar la actividad de nuevos ligandos sobre la biología de los tumores (Hahne *et al.* (1998) *J. Exp. Med.* 188:1185-1190). En estos sistemas, se ensayaron tanto ligandos como sus antagonistas, *v.g.*, Kashii *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:5358-5366; Zhai *et al.* (1999) *FASEB J.* 13:181-189). Un mAb antagonista para un miembro de la familia de receptores TNF (LTBR) afectó profundamente al crecimiento de células tumorales y se demostró supervivencia (Browning *et al.* (1996) *J. Exp. Med.* 183:867-878).

Se implantaron líneas de células tumorales en ratones inmunodeficientes subcutáneamente y la velocidad de crecimiento de tumores en ratones tratados con TACI-Ig fue similar a la velocidad de crecimiento de tumores en ratones tratados aproximadamente con 5 mg/kg/semana de CBE11, es decir, un crecimiento tumoral mucho más lento si se compara con la velocidad de crecimiento en los tratamientos control dados a ratones.

Se utilizó otra variación de estos modelos como células fuente de tumores que se saben que inducen metástasis en animales inmunodeficientes o singénicos. Por ejemplo, la ATCC (Bethesda, MD) proporcionó numerosas líneas tumorales humanas con potencial metastásico conocido a una gama de tejidos, y estas líneas se utilizan para examinar el efecto de actividad o antagonismo de TACI sobre la metástasis. Estos modelos han sido utilizados y se siguen utilizando actualmente (*v.g.*, por el NCI) para evaluar el potencial para el tratamiento de pacientes humanos.

Ejemplo 4

Generación de receptores TACI solubles

Para formar un inhibidor de receptores para uso en seres humanos, se usó la secuencia del cDNA del receptor humano del dominio extracelular de TACI (SEQ ID NO:2). Con la secuencia de cDNA humano, se diseñaron cebadores oligonucleotídicos para amplificar por PCR el dominio extracelular del receptor en ausencia de los dominios transmembranarios e intracelulares. Típicamente, un experto en la técnica incluiría la mayoría de los aminoácidos entre el último "dominio de TNF" unido por puente disulfuro y el dominio transmembranario. Alternativamente, la cantidad de región "tallo" se varió para optimizar la potencia del receptor soluble resultante. Este fragmento amplificado se sometió a tratamientos de ingeniería para que incluyera sitios de restricción adecuados para permitir la clonación en varios vectores quiméricos de fusión con Ig en la región C-terminal. Alternativamente, se insertó una señal de parada en el extremo 3' para hacer una forma soluble del receptor sin recurrir al uso de una estrategia quimérica de fusión con Ig. Los vectores resultantes se expresaron en casi todos los sistemas usados en biotecnología, incluyendo levadura, células insectiles, bacterias y células de mamíferos, y existen ejemplos para todos los tipos de expresión. Se unieron varios dominios Fc humanos para optimizar o eliminar FcR y complementar las interacciones en caso deseado. Alternativamente, se usaron formas mutadas de estos dominios Fc para retirar selectivamente FcR o complementar interacciones o la unión de azúcares unidos por N al dominio Fc, lo que tiene ciertas ventajas.

Ejemplo 5

Escrutinio de inhibidores de la interacción receptor-ligando

Usando la proteína de fusión receptor-Ig, se puede rastrear cualquier colección combinatoria escrutada en busca de moléculas que se unen al receptor directamente. Estas moléculas se ensayan después en un ensayo con formato ELISA usando la proteína de fusión receptor-Ig y una forma soluble del ligando en busca de la capacidad de inhibir la interacción receptor-ligando. Este ELISA se usa directamente para escrutar varias colecciones de productos naturales, *etc.* para compuestos inhibidores. El receptor se transfecta en una línea celular tal como la línea HT29 para formar un ensayo biológico (en este caso citotoxicidad) que después forma el ensayo de escrutinio para demostrar adicionalmente bloqueo.

Ejemplo 6

Inhibición de crecimiento tumoral in vivo

5 El número de células tumorales inyectadas subcutáneamente (s.c.) se puede determinar en estudios de titulación antes de iniciar el trabajo con antagonistas. Por ejemplo, la línea de tumor sólido del adenocarcinoma de colon SW480 y la línea del fibrosarcoma NIH 3T3, que crecen agresivamente, 8×10^5 células y 5×10^6 células, respectivamente, se pueden implantar en ratones inmunodeficientes. La dosificación con proteínas TACI-Ig o control se puede iniciar justo antes del implante, con dosis subsiguientes cada 7 días a partir de entonces. La dosis puede ser, por ejemplo, $100 \mu\text{g}/\text{ratón}$.
 10 Después se mide el diámetro del tumor usando un micrómetro, y se calcula el volumen usando la fórmula $V = 4/3\pi R^3$.

Ejemplo 7

Inhibición de crecimiento tumoral in vivo

15 El número de células tumorales inyectadas s.c. en ratones (nu/nu) inmunodeficientes fue determinado en estudios previos de respuesta a la dosis. Para los estudios que usaban HT29, se implantaron 1×10^6 células por ratón. HT29 se deriva de un adenocarcinoma de colon humano, y tiene características de crecimiento similares a algunas otras líneas de adenocarcinoma de colon humano (v.g., SW480) tales como la formación rápida del tumor y el crecimiento rápido del tumor. Los ratones implantados con células HT29 fueron tratados el día del implante y a partir de entonces cada semana con $100 \mu\text{g}$ de hTACI(1-114)-Ig administrados intraperitonealmente (i.p.). Los controles negativos incluyeron las proteínas irrelevantes hIgG y mAb MOPC21 policlonales. Los controles positivos incluyeron BCMA-Ig, otro inhibidor de la unión a APRIL, y CBE11, un mAb frente a mLTb-R que se sabe que ralentiza el crecimiento del tumor adenocarcinómico (Browning *et al.* (1996) *J. Exp. Med.* 183:867-878). Se midió el diámetro del tumor usando un micrómetro, y se calculó el volumen usando la fórmula $V = 4/3\pi R^3$.
 20
 25

Para estudios con el carcinoma de pulmón A549, se implantaron 1×10^6 células/ratón. Los ratones fueron tratados con $100 \mu\text{g}$ de TACI(1-114)-Ig, $100 \mu\text{g}$ de BCMA-Ig, $100 \mu\text{g}$ de hIgG, o $100 \mu\text{l}$ de PBS comenzando el día del implante y a partir de entonces se trataron semanalmente. Se midió el diámetro del tumor usando un micrómetro, y se calculó el volumen usando la fórmula $V = 4/3\pi R^3$.
 30

Los resultados que presentan inhibición del crecimiento del tumor del adenocarcinoma de colon HT29 se muestran en la Figura 11. Los resultados que presentan inhibición del crecimiento del tumor del carcinoma de pulmón A549 se muestran en la Figura 12. En ambos experimentos, se obtiene una ralentización significativa del crecimiento del tumor. Ya que tanto el tamaño del tumor como la supervivencia están directamente relacionadas en estos modelos, el tratamiento con TACI-Ig también tiene impacto sobre la supervivencia del animal. Por ejemplo, 95 días después del implante del tumor, el 50% de los ratones tratados con hIgG se puntuaron como terminales, en comparación con sólo el 12,5% de los ratones tratados con TACI-Ig. Esto representa un incremento de 4 veces en la supervivencia en este punto de tiempo en fase terminal.
 35
 40

Ejemplo 8

Unión de hTACI(1-114)-Ig y hTACI(32-114)-Ig a APRIL localizada en la superficie

45 Este ejemplo muestra la unión titulable de proteínas de fusión TACI-Ig a una línea celular estable que expresa muAPRIL sobre su superficie. $25 \mu\text{l}$ o bien $5 \mu\text{l}$ de medio acondicionado de células 293EBNA transfectadas temporalmente con plásmidos que expresan hTACI(1-114)-Ig, hTACI(32-114) o hFN14-Fc se diluyeron en tampón FACS hasta un volumen final de $50 \mu\text{l}$ y se incubaron durante 1 hora sobre hielo con $2,5 \times 10^5$ células 293 que expresaban establemente el dominio de unión al receptor de muAPRIL sobre su superficie. Después de lavar con tampón FACS, las células se incubaron entonces con IgG antihumana-PE (1:100, Jackson ImmunoResearch) durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron de nuevo, se fijaron en 1% de paraformaldehído y se analizaron por FACS. La Figura 13 muestra un desplazamiento FL2 que indica una tinción titulable de muAPRIL de superficie por hTACI(1-114)-Ig y hTACI(32-114)-Ig. No se observó ninguna tinción con el control de sólo la segunda etapa. No se observó tinción con o bien dilución de una Ig control, una proteína de fusión FN14-Ig, ambas de las cuales migraban conjuntamente con el histograma de sólo la segunda etapa.
 50
 55

Ejemplo 9

Unión de APRIL murina y humana a hTACI(32-114)-Ig en formato ELISA

60 Se revistieron placas de ELISA (Coming) con $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ de control mLTbR-Ig o hTACI(32-114)-Ig en tampón bicarbonato a $\text{pH} = 9,6$ durante una noche, y después se lavaron en solución de PBS/0,05% de Tween-20 antes de bloquear durante 2 h a 37°C con PBS/2% de seralbúmina bovina (BSA). Se añadieron preparaciones de proteína APRIL en el intervalo de 0,0048 a $3 \mu\text{g}/\text{ml}$, diluidas en PBS/2% de BSA. La detección de la unión específica a APRIL se hizo con antisueros de conejo anti-APRIL murina (R1532) y HRP anti-conejo de burro (Jackson Immunoresearch) o con mAb M2 anti FLAG acoplado a HRP (Kodak). El desarrollo enzimático se hizo con TMA y H_2O_2 y se paró con H_2SO_4 , siguiendo protocolos clásicos. El color amarillo desarrollado se leyó a 450 nm en un lector de placas. Los resultados se muestran en la Figura 14.
 65

Ejemplo 10

Expresión preferente de APRIL en muestras de tumores

- 5 El mRNA de APRIL se expresa preferentemente en muestras de tumores. El análisis de las colecciones de cDNA recogidas por Incyte Inc., y mostradas en la Tabla I demuestran que APRIL se expresa extensamente en numerosas muestras neoplásicas y de tumores sólidos, pero se expresan con mucha menos frecuencia en muestras de tejidos sanos. La expresión en tejido enfermo es ocasionalmente prominente.

10

TABLA I

EXPRESIÓN DE APRIL EN TEJIDOS (INCYTE)		
PRÓSTATA/VEJIGA	Nº +	DISTRIBUCIÓN
Normal	5	
Tumor	11	adenocarcinomas
COLON		
Normal	0	
Tumor	6	adenocarcinomas
Enfermo	4	2 Enfermedades de Crohn 1 colitis ulcerosa 1 pólipo
MAMA		
Normal	1	epitelio normal
Tumor	11	5 adenocarcinomas 3 carcinomas ductales 1 carcinoma lobular 2 inespecíficos
PÁNCREAS		
Normal	0	
Tumor	5	1 carcinoma anaplásico 4 adenocarcinomas
PULMÓN		
Normal	2	4 adenocarcinomas

55

60

65

ES 2 271 004 T3

5	Tumor	12	4 adenocarcinomas 3 carcinomas de células escamosas 3 endobronquiales neuroendocrinos de células fusiformes carcinomoides
10			2 metástasis
15	Enfermo	7	
	ÚTERO/OVARIO		
	Normal	0	
20	Tumor	13	3 cistoadenocarcinomas 2 tumores endometriales 4 leiomiomas 2 adenocarcinomas 1 carcinoma papilar 1 metástasis
25	Enfermo	1	1 quiste ovárico
30	Otros tejidos normales		
	MO/DC	10	
35	Endotelial	5	2 endotelios arteriales 1 endotelio dérmico 1 músculo liso arterial 1 placa arterial
40	Otros sitios hiperplásicos	6	2 linfomas 2 hiperplasias linfoides 2 sinovias de artritis reumatoide 1 hipertiroide 1 pólipo nasal
45			
50			
55			
60			
65			

REIVINDICACIONES

1. Uso de un reactivo de TACI en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un tumor sólido, donde dicho medicamento prolonga el tiempo medio de supervivencia y/o reduce el tamaño del tumor sólido, donde dicho reactivo de TACI puede aumentar o disminuir la unión de ligandos a TACI y donde dicho reactivo de TACI es un polipéptido de fusión que comprende al menos dos segmentos, donde un primer segmento comprende un polipéptido de TACI o fragmento del mismo seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO:1;
 - (b) restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO:1;
 - (c) restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO: 1;
 - (d) restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO:1;
 - (e) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-166 de SEQ ID NO: 1;
 - (f) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-160 de SEQ ID NO: 1;
 - (g) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 1-114 de SEQ ID NO:1; y
 - (h) un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de la secuencia de aminoácidos con los restos de aminoácidos 32-114 de SEQ ID NO:1, y
- un segundo segmento que comprende un polipéptido inmunoglobulínico.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde el tiempo medio de supervivencia se prolonga hasta aproximadamente un 15% más.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde el tiempo medio de supervivencia se prolonga hasta aproximadamente un 20% más.
4. El uso de la reivindicación 1, en donde el tiempo medio de supervivencia se prolonga hasta aproximadamente un 25% más.
5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho tumor es un cáncer seleccionado entre cáncer de células renales, sarcoma de Kaposi, cáncer de próstata, cáncer de mama, sarcoma, carcinoma de ovario, cáncer rectal, cáncer de garganta, melanoma, cáncer de colon, cáncer de vejiga, mastocitoma, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de mama, carcinoma faríngeo de células escamosas, cáncer gastrointestinal y cáncer de estómago.
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho tumor sólido es padecido por un ser humano, una vaca, un caballo, un perro, un ratón, una rata o un gato.
7. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho tumor sólido se reduce en tamaño hasta en aproximadamente 10%.
8. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho tumor sólido se reduce en tamaño hasta en aproximadamente 15%.
9. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho tumor sólido se reduce en tamaño hasta en aproximadamente 20%.
10. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho tumor sólido se reduce en tamaño hasta en aproximadamente 25% o más.
11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicho polipéptido inmunoglobulínico es un dominio Fc.
12. El uso de la reivindicación 11, donde dicho dominio Fc es un dominio Fc de IgG.

FIG. 3
hIACI(1-114)-IgG1

1 ATG GAG ACA GAC ACA CTC CTG CTG CTG TGG GTT CCA GGT TCC ACT GGT GAC GTC ACG ATG AGT GGC CTG
 1> M L T D T L L L L W V P G S T G D V T M S G L
 82 GGC CGG AGC AGG CGA GGT GGC CGG AGC CGT GTG CAG CAG GAG GAG CGC TTT CCA CAG GGC CTG TGG ACA GGG GTG GCT ATG
 28> G R S R R G G R S R V D Q Q E E R F P Q G L W T G V A M
 163 AGA TCC TGC CCC GAA GAG CAG TAC TGG GAT CCT CTG CTG GGT ACC TGC ATG TCC TGC AAA ACC ATT TGC AAC CAT CAG AGC
 55> R S C P E E Q Y W D P L L G T C M S C K T I C N H Q S
 244 CAG CGC ACC TGT GCA GCC TTC TGC AGG TCA CTC AGC TGC CGC AAG GAG CAA GGC AAG TTC TAT GAC CAT CTC CTG AGG GAC
 82> Q R T C A A F C R S L S C R K E Q G K X Y D H L L L R D
 325 TGC ATC AGC TGT GCC TTC ATC TGT GGA CAG CAC CCT AAG CAA TGT GCA TAC TTC TGT GAG AAC AAG CTC AGG AGC CCA CTG
 109> C I S C A S I C G Q H C Q C A Y F C E N K L R S P V
 406 AAC CTT CCA GTC GAC AAA ACT CAC ACA TGC CCA CCG TGC CCA GCA CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA GTC TTC CTC TTC
 136> N L P V D K A A K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F
 487 CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACC CTC ATG ATC TCC CCG ACC CCT GAG GTC ACA TGC GTG GTG GAC GTG AGC CAC GAA GAC
 163> P K K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D
 568 CCT GAG GTC AAG TTC AAC TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA AAG CCG CGG GAG GAG CAG TAC AAC
 190> P E V K F N W Y Y D G G V E V H N A K T K P R E C G G R E Z Q Y N
 649 AGC ACG TAC CGT GTG GTC AGC CTC ACC GTC CAC CAG GAC TGG CTG AAT GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC AAC GTC TCC
 217> S T Y R V V S V L T V L K Q D W L N G K E Y K C K V S
 730 AAC AAA GCC CTC CCA GCC ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GMA CCA CAG GTG TAC ACC CTG L
 244> N X A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q CCA CAG GTG TAC ACC CTG L
 811 CCC CCA TCC CGG GAT GAG CTC ACC AAG AAC CAG GTG AGC CTG ACC TGC CTG AAT GGC AAG GGC TTC TAT CCC AGC GAC ATC GCC
 271> P P S R D S L T T K N Q V S L T C L V K G P Y P S D I A
 892 GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC CCT CCC GTG TTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC
 308> V E W E S N G Q P E N Y K T T P P V L D S D G S P F
 973 CTC TAC AGC AAG CTC ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG CAG GGG AAC GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG
 325> L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L
 1054 CAC AAC CAC TAC ACG CAG AAG ACC CTC TCC CCG GGG AAA TGA
 352> H N H Y T Q K S L S L S P G K *

FIG. 4

hTACI(32-114)-IgG1 Fc

1 ATG GAG ACA GAC ACA CTC CTG TTA TGG GTG CTG CTG L L L W V L L L L W V P CCA GGT TCC ACT GGT GAC GTC AGA TCC TGC CCC GAA
 1> N E T D T L L L L W V L L L W V P CCA GGT TCC ACT GGT GAC GTC AGA TCC TGC CCC GAA
 82 GAG CAG TAC TGG GAT CCT CTG CTG GGT ACC TGC ATG TCC TGC AAA ACC ATT TGC AAC CAT CAG AGC GAG CGC ACC TGT GCA
 82> E Q Y W D P L L G T G C M S C K T I C N H Q S Q R T C A
 163 GCC TTC TGC AGG TCA CTC AGC TGC CGC R K X C R K F Y D H L L L R D C I S C A
 55> A F C R S L S C R K X C R K F Y D H L L L R D C I S C A
 244 TCC ATC TGT GGA CAG CAC CCT AAG CAA TGT GCA TAC TTC TGT GAG AAC MAG CTC AGG AGC CCA GTG AAC CTT CCA GTC GAC
 82> S I C T H Q Q H P K Q C A Y F C E N K L R S P V N L L P V D
 325 AAA ACT CAC ACA TGC CCA CCG TGC CCA CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG P S V F L F TTC CTC CCC CCA AAA CCC AAG
 109> K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F TTC CTC CCC CCA AAA CCC AAG
 406 GAC ACC CTC ATG ATC TCC CCG ACC CCT GAG GTC ACA TSC GTG GTC GTG GAC GTC AGC CAC GAA GAC CCT GAG GTC AAG TTC
 136> D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F
 487 AAC TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA MAG CCG CCG GAG GAG CAG TAC AAC AGC ACG TAC CGT GTG
 163> N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V
 568 GTC AGC GTC CTC ACC GTC CAG CAG GTG TGG CTG AAT GGC AAG GAG TAC AAG TGC ANG GTC TCC AAC AAA GCC CTC CCA
 190> V S V L T ACC GTC AAA ACC ATC TCC AAA GCC CAG CCC CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCC CCA TCC CCG GAT
 649 GCC CCC ATC GAG AAA ACC T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L L P P S R D
 217> A P I E K A K G Q P R E P Q V Y T L L P P S R D
 730 GAG CTG ACC AAG AAC CAG GTC AGC CTG GTC A V C L V K G F Y P S D I A V E W E S
 244> E L T X N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S
 811 AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACG CCT CCC CTG TTG GAC TCC GGC TCC TTC TTC CTC TAC AGC AAG CTC
 271> N G Q P E N N Y K T T T P P P V L D S D G S F F L Y S K L
 892 ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG GGG AAC GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACG
 398> T V D K S R W Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
 973 CAG AAG AGC CTC TCC TCT CCC GGG AAA TGA
 325> Q K S L S L S P G K †

FIG. 6

1 GATCGAATTTGAAAGGGGATTTGCGATTTTCCTGATTTTACTGCGATTTTCCTGCGAGCTCCCGATGACCTCAGACAGAGAGATTAACCGGCGAATTCGGCTGACGCTGCTCATCGTTT
 GTTGTGCTACTCDAAGCGAGTTTAAATATGCTCATAAATAGCGTGTGGAGCGGATTAATCGACGATTCAGTGTGATGTTGATCTTCTACTTGTCCGATGTTTAAAGCCGACTTCGACGCTAGCCAA

1> M R F P S I F T A V L F A A S S A L A A P V N T T T E D E T A Q I P A E A V I G

132 ACTCGAATTTGAAAGGGGATTTGCGATTTTCCTGATTTTTCCTGCGAGCTCCCGATGACCTCAGACAGAGAGATTAACCGGCGAATTCGGCTGACGCTGCTCATCGTTT
 TCGATCTAATCTTCCCTAAGCTACACACAAACCGGATTAATCGACGATTCAGTGTGATGTTGATCTTCTACTTGTCCGATGTTTAAAGCCGACTTCGACGCTAGCCAA

XbaI

41> Y S D L E G D F D V A V L P F S N S T N N G L L F I N T T I A S I A A K E E G V S L E K

BstXI SaeI (317)
 marcadador de marcadador de
 conexión conexión

263 AGA GAA CAA AAA CTC ATT TCT GAG GAA GAT CTG AAT GGT GGC GGT GGG TCC AAA GAG CTC GCA GTA CTC ACC CAG AAG CAC AAG AAG AAG CAC TCA
 TCT CTT GTT TTT GAG TAA AGA CTC CTT CTA GAC TTA CCA CCG ACG TTT CTC GAG CCG CAT CAG TGG GTC TTC GTG TTC TTC TTC GTG AGT

1> E Q K L I S E E D L N
 85> R L> G G G G S K E L A V L T Q K H K K K H S

259 GTC CTG CAT CTT GAT CAA GAT GAT AAT ACC TCC AAG GAC TCT GAC GTG ACA GAG GTG AAG TGG CAA CCA GTA CTT AAG CBT GGG AGA GCG CTG GAG GCC
 CAG GAC GTA GAA CAA GAT CAA TTG TAA TGG AAG TTC CTG AGA CTG CAC TGT CTC CAC TAC ACC GAT GGT CAG TCC GCA CCC TCT CCG GAC CTC CCG

21> V L H L V P V N I I S K D S D Y I E Y N M Q P V L R R R G R Q L E A

458 CAG GAA GAC AAT GTA CCA GTC TGG GAC ACT GCA AAT TAT CTA CTC TAT ACT CAG GTC CTT CAT GAT GTC ACT TTC ACA AAG GGT CAG GTG GTA TCT
 GTC CCT CTG TAA CAT GCT CAG ACC CTG TGA CCT TAA ATA GAC CAG ATA TCA GTC CAG GAC AAA GTA CTA CAC TGA AAG TGT TAC CCA GTC CAC CAT AGA

54> Q Q D I V R V M D I I Q I Y L L Y S Q V L E H D Y E I E I M Q Q V Y S

557 CCG GAA GGA CAA GGG AGA AGA ACT CTA TTC CCA TGT ATC ACA AAT AAG CCT TCT GAT CCT GAC CCT GGC TAC AAT AGC TGC TAC AGT GCA GGT GTC
 GGC CTT CTT CTT CTT TGA GAT AAG GCT ACA TAG TCT TCA GCA AGA CTA GCA CTG GCA CCG AAG TTA TCG ACG AAG TCA CCA GGT CCA CAG

87> R E Q Q Q R R E E T L E R C I E S N P S D P D R A Y N S C Y S A Q Y

656 TTT CAT TTA CAT CAA CCG GAT AAT ATC ACT GTC AAA ATT CCA CCG GCA AAC GCA AAA CTT ACC CTT TCT CCG CAT GBA ACA TTC CTG GGG TTT GTG AAA
 AAA GTA AAT GTA GAT CCA TTA TAG TGA CAG TTT TAA GGT GCC CTT TTT GAA TCG GAA AGA GGC GTA CCT TGT MAG GAC CCC AAA CAC TTT

120> E H L L H Q Q D I I I I V K I P E A N A K L S L S P H Q I F L Q F Y K

NotI (761)

755 CTA TGA GC GCGCGAATTAATTCGCTTGGACA
 GAT ACT CG CCGGCGCTAATTAAGCGAATCTGT

153> L *

FIG. 7

AAGCTTAATCAAAACATGGCTATCATCTACCTCATCTCCTCGTTCACCGCTGTGCGGGCGATTACAAGACGATGACGATPAAGAACCCGGACAGGTGCGGTGCGAGCAGTACTC
 TTCGAATTAAGTTCCTACCGATAGTAGGAGGACAGTGGCGACACGGCCCGCTAATGTTCTGCTACTGCTAATTCCTGGGCTGTCCACGTGACGTCCGTCCATGAG
 -M A I I Y L I L L F T R V R G D Y K D D D E G P G Q V Q L Q A V L →
 ACCCAGAGCACAAAGAGCACTCAGTCCCTGCAATCTTGTCCAGTTAACATTAACCTCCAGGACTCTGACCGTGACAGAGGTGATGTGGCAACCCAGTACTTAGGCGTGGGAGAGCC
 TGGGTCTTCGTGTTCTTCTTCGTGAGTCAGGACGATAGAACAGGGTCAATTTGTAATGGAGGTTCTCGAGACTGCACTGTCTCCACTACACCCGTTGGTCAATGAAATCCGCACCCCTCTCCG
 T Q K H K K H S V L H L V P V N I T S K D S D V T E V M M Q P V L R R G R G
 CTGGAGCCCGAGGACATTTGACGAGTCTGGACACTGGAAATTTATCTGCTATAGTCAGGTCTGTTTCATGATGTGACTTTCACAATGGGTCAAGGTGATCTCGGGAAGGA
 GACCTCCGGTCCCTCTGTAACATGCTCAGACCCCTGTGACCTTAAATAGACGAGTATCAGTCCAGGACAAAGTACTACACTGAAAGTGTACCCAGTCCACCATAGAGCCCTTCT
 L S A Q G D I V R V W D T G I Y L L Y S Q V L F H D V T F T M G Q V V S R E G
 CAAGGGAGAGAGAACTCTATCCGATGATCAGAGTATGCCCTTCTGATCCGCTGACCGTCCCTACAATAGTCTGCTACAGTGCAGGTGTCTTTCATTTACATCAAGGGGATATTATC
 GTTCCCTCTTCTTTGATAGGCTTACATGCTTCAFCAGAGACTAGGACTGGCAGGATGTTATCGACGATGTACGTCCACAGAAAGTAAATGATGTTCCCTATATAG
 Q G R R E T L F R C I R S M P S D E D R A Y N S C Y S A G V F H L H Q G D I I
 ACTGTCMAAATCCAGGGCAACCGCAAACTTAGCCCTTCTCCGATGGAACTTCCTGGGTTTGTGAAACTATGA
 TGACAGTTTAGGTCGCCGTTTGTGATCGGAAAGAGGCGTACCCTTGTAGGACCCCAACACTTTGATCT
 T V K I P R A N A K L S L S F H G I F L G F V K L

FIG. 8A

La proteína myc-APRIL murina purificada se une a células 293 transfectadas con APRIL-R2

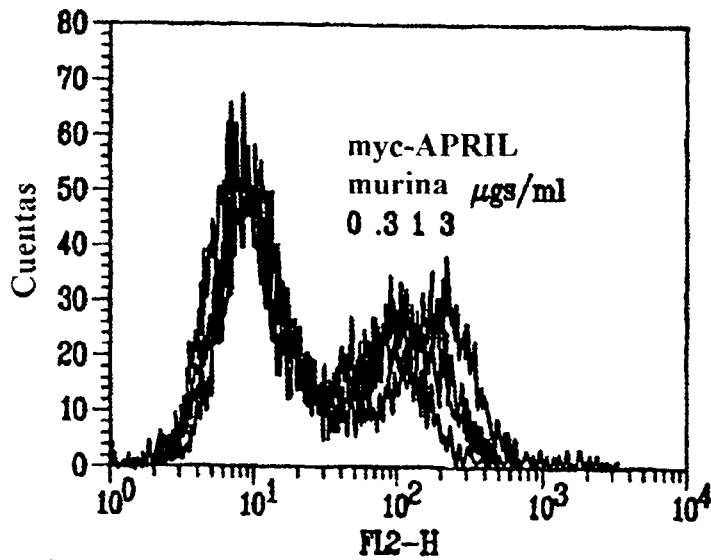
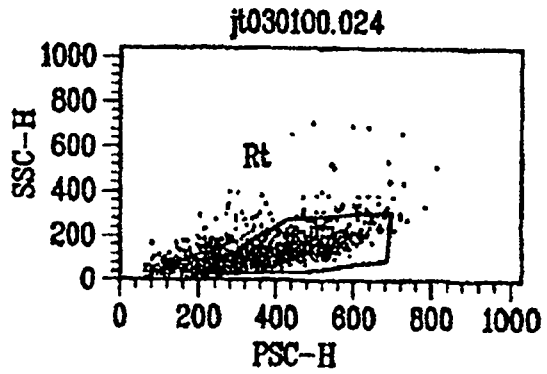


FIG. 8B

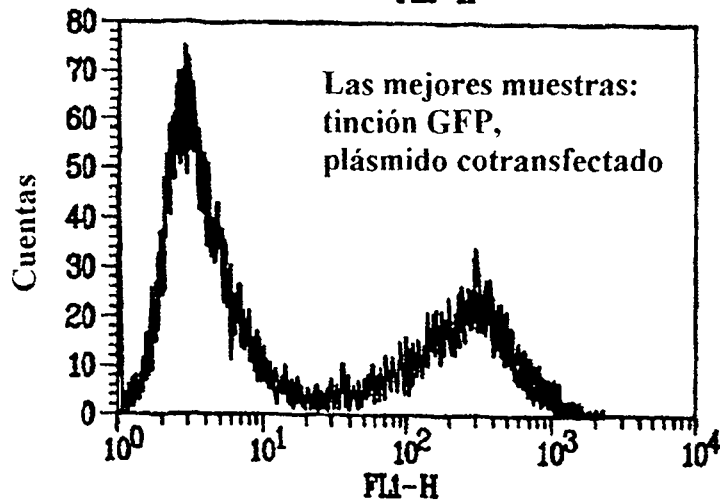


FIG. 8C

FIG. 9
APRIL humana (soluble) etiquetada con FLAG

```

1  ATG GCT ATC ATC TAC CTC ATC CTC CTG TTC ACC GCT GTG CGG GGC GAT TAC
   > N A I I Y L I L L L P T A V R G D Y
52  AAA GAC GAT GAC GAT AAA GGA CCC GGA CAG GTG CAG CTG CAG GCA GTG CTC
   > K D D D K G G P G Q V Q L Q > A V L
103 ACC CAA AAA CAG AAG CAG CAC TCT GTC CAC CTG CAC CTG GTT CCC ATT AAC
   > T Q K Q K K Q X S V L H L V P I N
154 GCC ACC TCC AAG GAT GAC TCC GAT GTG ACA GAG GTG ATG TGG CAA CCA GCT
   > A T S K D D B D V T E V M W Q P A
205 CTT AGG CGT GGG AGA GGC CTA CAG GCC CAA GGA TAT GGT GTC CGA ATC CAG
   > L R R G R G L Q A Q G Y G V R I Q
256 GAT GCT GGA GTT TAT CTG CTG TAT AGC CAG GTC CTG TTT CAA GAC GTG ACT
   > D A G V Y L L Y S Q V L P Q D V T
307 TTC ACC ATG GGT CAG GTG GTG TCT CGA GAA GGC CAA GGA AGG CAG GAG ACT
   > F T M G Q V V S R E G Q G R Q E T
358 CTA TTC CGA TGT ATA AGA AGT ATG CCC TCC CAC CGG GAC CGG GCC TAC AAC
   > L F R C I R S M P S H P D R A Y N
409 AGC TGC TAT AGC GCA GGT GTC TTC CAT TTA CAC CAA GGG GAT ATT CTG AGT
   > S C Y S A Q V F H L H Q G D I L S
460 GTC ATA ATT CCC CGG GCA AGG GCG AAA CTT AAC CTC TCT CCA CAT GGA ACC
   > V I I F R A R A K L N L S P H G T
511 TTC CTG GGG TTT GTG AAA CTG
   > F L G F V K L

```

FIG. 10

Co-IP de APRIL con TACI-hlgG1

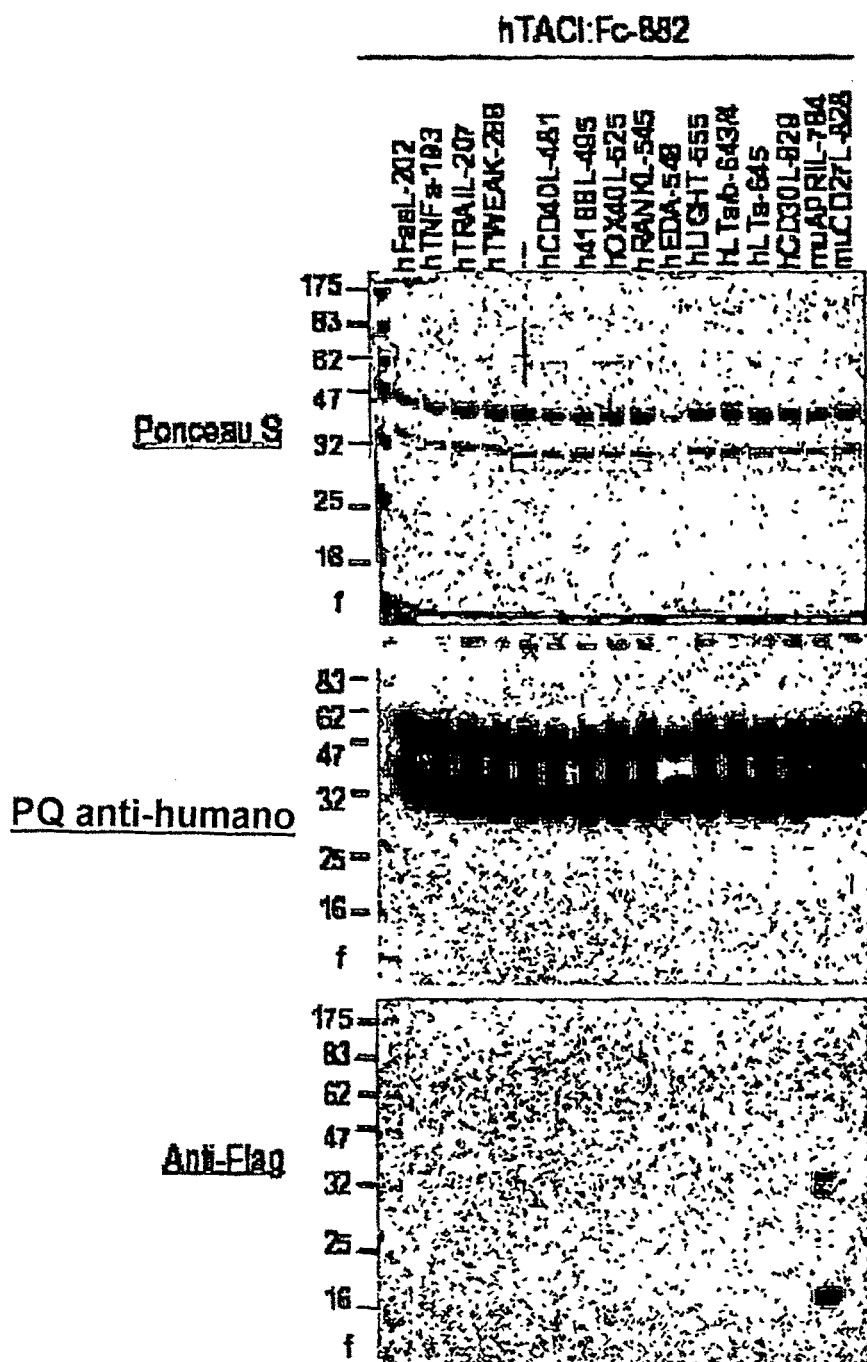
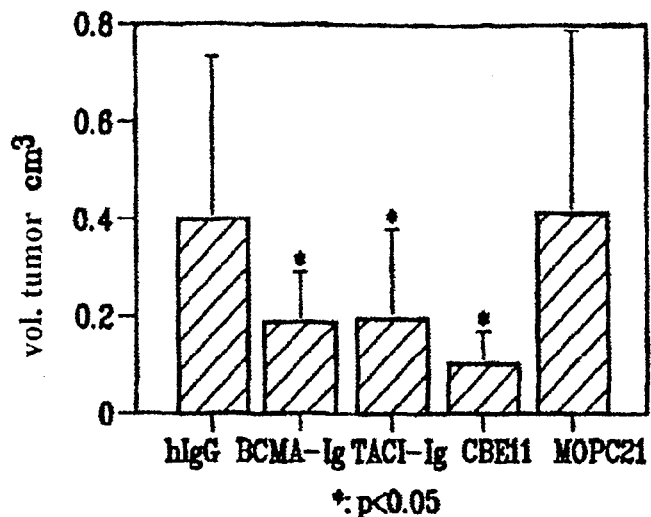


FIG. 11

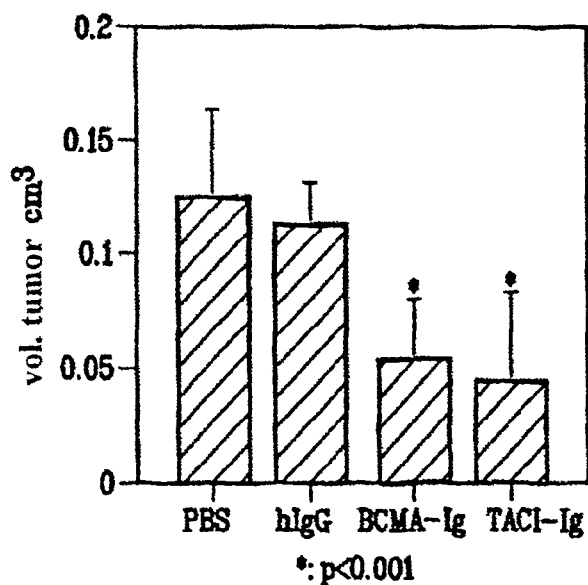
Crecimiento del tumor 26 días después del implante de células HT29 de carcinoma de colon sc en ratones nu/nu



hIgG y MOPC21 son controles para las proteínas de fusión receptor-Ig y para el mAB CBE11 control positivo, respectivamewnte

FIG. 12

Crecimiento del tumor 41 días después del implante de células A549 de carcinoma de pulmón sc en ratones nu/nu



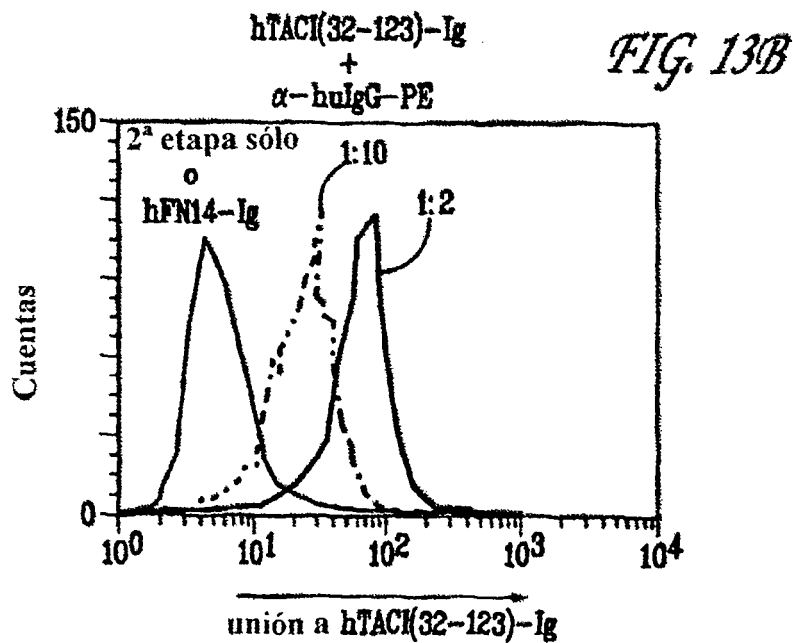
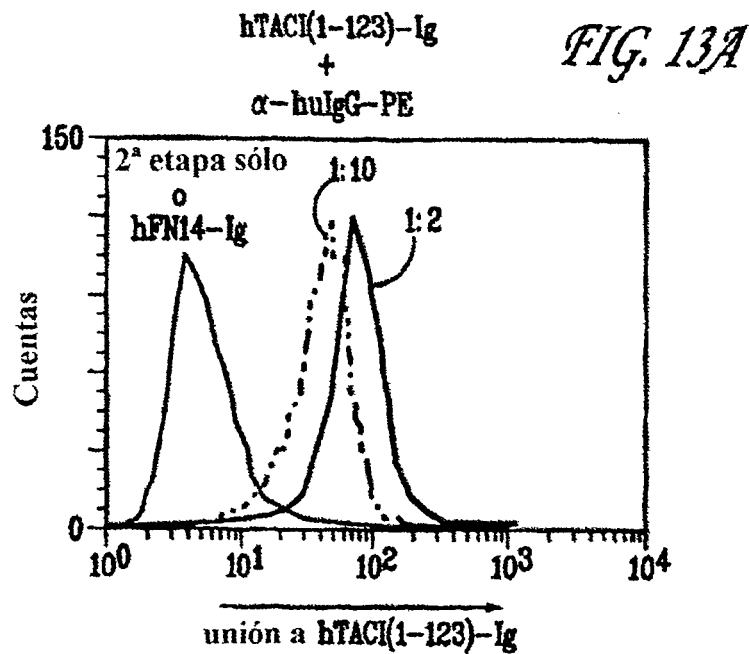
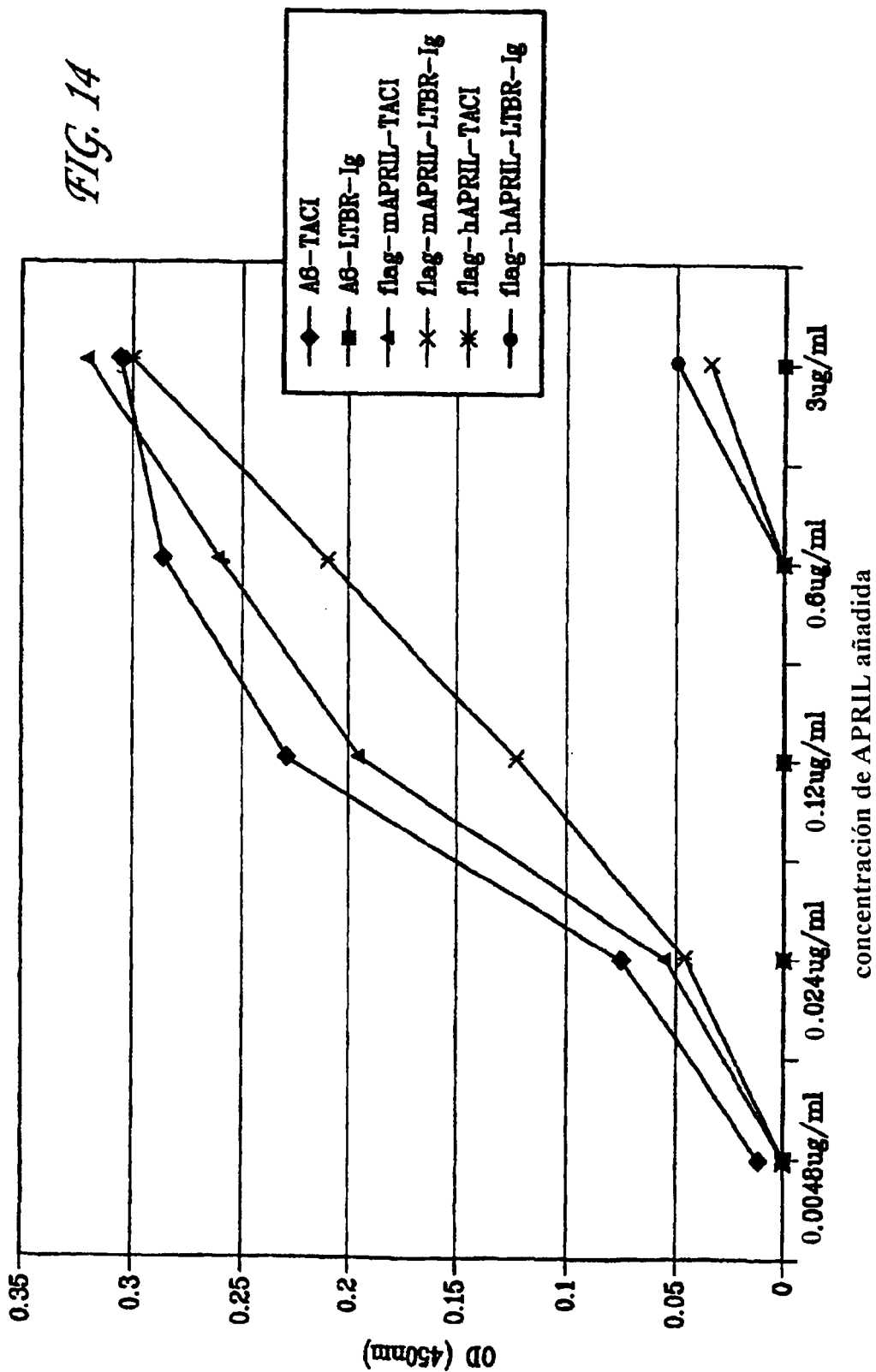


FIG. 14



ES 2 271 004 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Biogen, Inc.
 <120> Taci como agente antitumoral
 5 <130> BIOG0078
 <140> PCT/US01/40626
 <141> 2001-04-27
 10 <150> USSN 60/199,946
 <151> 2000-04-27
 <160> 17
 <170> PatentIn versión 3.1
 15 <210> 1
 <211> 293
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1

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

60

65

ES 2 271 004 T3

165

170

175

Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro
180 185 190

Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser
195 200 205

Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro
225 230 235 240

Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala
245 250 255

Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro
260 265 270

His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu
275 280 285

Gly Gly Pro Gly Ala
290

<210> 2

<211> 882

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

```

atgagtggcc tgggccggag caggcgaggt ggccggagcc gtgtggacca ggaggagcgc      60
tttccacagg gctctgtggac ggggggtgct atgagatcct gccccgaaga gcagtactgg      120
gatcctctgc tgggtacctg catgtcctgc aaaaccattt gcaaccatca gagccagcgc      180
acctgtgcag ccttctgcag gtcactcagc tgccgcaagg agcaaggcaa gttctatgac      240
catctctcga gggactgcat cagctgtgcc tccatctgtg gacagcacc taagcaatgt      300
gcatacttct gtgagaacaa gctcaggagc ccagtgaacc ttccaccaga gctcaggaga      360
cagcggagtg gagaagtga aaacaattca gacaactcgg gaaggtacca aggattggag      420
cacagaggct cagaagcaag tccagctctc ccggggctga agctgagtgc agatcagggt      480
gccctggtct acagcacgct ggggctctgc ctgtgtgccg tcctctgctg cttcctggtg      540
gcggtggcct gcttctcaa gaagaggggg gatccctgct cctgccagcc ccgctcaagg      600
ccccgtcaaa gtccggccaa gtcttccag gatcacgcga tggagccgg cagccctgtg      660
agcatatccc ccgagccagt ggagacctgc agcttctgct tccctgagtg cagggcgccc      720
acgcaggaga gcgcagtcac gcctgggacc ccgcacccca cttgtgctgg aaggtggggg      780

tgccacacca ggaccacagt cctgcagcct tgccacaca tccagacag tggccttggc      840
attgtgtgtg tgctgcca ggaggggggc ccaggtgcat aa                                882
    
```

ES 2 271 004 T3

<210> 3

<211> 249

<212> PRT

5 <213> *Mus msculo*

<400> 3

10 Met Arg Phe Pro Ser Ile Phe Thr Ala Val Leu Phe Ala Ala Ser Ser
1 5 10 15

Ala Leu Ala Ala Pro Val Asn Thr Thr Thr Glu Asp Glu Thr Ala Gln
20 25 30

15 Ile Pro Ala Glu Ala Val Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Glu Gly Asp Phe
35 40 45

20 Asp Val Ala Val Leu Pro Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asn Gly Leu Leu
50 55 60

Phe Ile Asn Thr Thr Ile Ala Ser Ile Ala Ala Lys Glu Glu Gly Val
65 70 75 80

25 Ser Leu Glu Lys Arg Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
85 90 95

30 Gly Gly Gly Gly Ser Lys Glu Leu Ala Val Leu Thr Gln Lys His Lys
100 105 110

Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys
115 120 125

35 Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly
130 135 140

40 Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly
145 150 155 160

Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr
165 170 175

45 Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu
180 185 190

50 Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn
195 200 205

Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile

55 210 215 220

60 Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His
225 230 235 240

Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
245

65

<210> 4

<211> 788

ES 2 271 004 T3

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 4

5
 gatccaaacg atgagatttc cttcaatttt tactgcagtt ttattcgcag catcctccgc 60
 attagctgct ccagtcaaca ctacaacaga agatgaaacg gcacaaattc cggctgaagc 120
 10 tgtcatcggg tactcagatt tagaagggga ttctgatggt gctgttttgc cattttccaa 180
 cagcacaat aacgggttat tgttataaa tactactatt gccagcattg ctgctaaaga 240
 agaaggggta tctctcgaga aaagagaaca aaaactcatt tctgaggaag atctgaatgg 300
 15 tggcgggtggg tccaaagagc tcgcagtact cacccagaag cacaagaaga agcactcagt 360
 cctgcatctt gttccagtta acattacctc caaggactct gacgtgacag aggtgatgtg 420
 gcaaccagta cttaggcgtg ggagaggcct ggaggcccag ggagacattg tacgagtctg 480
 20 ggacactgga atttatctgc tctatagtca ggtcctgttt catgatgtga ctttcacaat 540
 gggtcagggtg gtatctcggg aaggacaagg gagaagagaa actctattcc gatgtatcag 600
 aagtatgcct tctgatcctg accgtgccta caatagctgc tacagtgcag gtgtctttca 660
 25 tttacatcaa ggggatatta tcaactgtcaa aattccacgg gcaaacgcaa aacttagcct 720
 ttctccgcag ggaacattcc tggggtttgt gaaactatga gccggccgca gattaattcgc 780
 cttagaca 788

30 <210> 5

<211> 1101

<212> DNA

35 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

40 <222> (1)..(1101)

<223>

<400> 5

45 atg gag aca gac aca ctc ctg tta tgg gtg ctg ctg ctc tgg gtt cca 48
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 ggt tcc act ggt gac gtc acg atg agt ggc ctg ggc cgg agc agg cga 96
 Gly Ser Thr Gly Asp Val Thr Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg
 20 25 30
 50
 55
 60
 65

ES 2 271 004 T3

	ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc ttt cca cag ggc ctg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu	144
	35 40 45	
5	tgg aca ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa gag cag tac tgg gat Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp	192
	50 55 60	
10	cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc att tgc aac cat cag Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln	240
	65 70 75 80	
15	agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca ctc agc tgc cgc aag Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys	288
	85 90 95	
20	gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg gac tgc atc agc tgt Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys	336
	100 105 110	
25	gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt gca tac ttc tgt gag Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu	384
	115 120 125	
30	aac aag ctc agg agc cca gtg aac ctt cca gtc gac aaa act cac aca Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Val Asp Lys Thr His Thr	432
	130 135 140	
35	tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe	480
	145 150 155 160	
40	ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro	528
	165 170 175	
45	gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val	576
	180 185 190	
50	aag ttc aac tgg tac gtg gac gcc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr	624
	195 200 205	
55	aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val	672
	210 215 220	
60	ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat gcc aag gag tac aag tgc Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	720
	225 230 235 240	
65	aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser	768
	245 250 255	
70	aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro	816
	260 265 270	
75	tcc ccg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	864
	275 280 285	
80	aaa gcc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	912
	290 295	

ES 2 271 004 T3

	290	295	300	
5	cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ttg gac tcc gac Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp 305 310 315 320			960
	ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp 325 330 335			1008
10	cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His 340 345 350			1056
15	aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccc ggg aaa tga Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 355 360 365			1101

<210> 6
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 6

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

ES 2 271 004 T3

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 165 170 175
 5 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 180 185 190
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 195 200 205
 10 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 210 215 220
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 225 230 235 240
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 245 250 255
 20 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 260 265 270
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 275 280 285
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 290 295 300
 30 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 305 310 315 320
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 325 330 335
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 340 345 350
 40 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360 365

<210> 7

45 <211> 1005

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

50 <221> CDS

<222> (1)..(1005)

<223>

55 <400> 7

atg gag aca gac aca ctc ctg tta tgg gtg ctg ctg ctc tgg gtt cca
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

48

60

65

ES 2 271 004 T3

1	5	10	15		
	ggt tcc act ggt gac gtc aga tcc tgc ccc gaa gag cag tac tgg gat Gly Ser Thr Gly Asp Val Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp	20	25	30	96
5	cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc att tgc aac cat cag Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln	35	40	45	144
10	agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca ctc agc tgc cgc aag Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys	50	55	60	192
15	gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg gac tgc atc agc tgt Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys	65	70	75	240
20	gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt gca tac ttc tgt gag Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu	85	90	95	288
25	aac aag ctc agg agc cca gtg aac ctt cca gtc gac aaa act cac aca Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Val Asp Lys Thr His Thr	100	105	110	336
30	tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe	115	120	125	384
35	ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro	130	135	140	432
40	gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val	145	150	155	480
45	aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr	165	170	175	528
50	aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val	180	185	190	576
55	ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	195	200	205	624
60	aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser	210	215	220	672
65	aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro	225	230	235	720
70	tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	245	250	255	768
75	aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	260	265	270	816
80	cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ttg gac tcc gac Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	275	280	285	864
85	ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	290	295	300	912
90	cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His	305	310	315	960
95	aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccc ggg aaa tga Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys	325	330		1005

ES 2 271 004 T3

<210> 8

<211> 334

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 8

10 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp
20 25 30

15 Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln
35 40 45

20 Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys
50 55 60

Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys
65 70 75 80

25 Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu
85 90 95

30 Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Val Asp Lys Thr His Thr
100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

35 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140

40 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

45

50

55

60

65

ES 2 271 004 T3

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

35 <210> 9
 <211> 531
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(531)
 45 <223>
 <400> 9

atg gct atc atc tac ctc atc ctc ctg ttc acc gct gtg cgg ggc gat 48
 Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
 1 5 10 15
 tac aaa gac gat gac gat aaa gga ccc gga cag gtg cag ctg cag gca 96
 Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val Gln Leu Gln Ala
 20 25 30
 55 gtg ctc acc caa aaa cag aag aag cag cac tct gtc ctg cac ctg gtt 144
 Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val
 35 40 45

60

65

ES 2 271 004 T3

ccc att aac gcc acc tcc aag gat gac tcc gat gtg aca gag gtg atg 192
 Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
 50 55 60

5 tgg caa cca gct ctt agg cgt ggg aga ggc cta cag gcc caa gga tat 240
 Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr
 65 70 75 80

ggg gtc cga atc cag gat gct gga gtt tat ctg ctg tat agc cag gtc 288
 Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
 85 90 95

10 ctg ttt caa gac gtg act ttc acc atg ggt cag gtg gtg tct cga gaa 336
 Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
 100 105 110

15 ggc caa gga agg cag gag act cta ttc cga tgt ata aga agt atg ccc 384
 Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
 115 120 125

tcc cac ccg gac cgg gcc tac aac agc tgc tat agc gca ggt gtc ttc 432
 Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
 130 135 140

20 cat tta cac caa ggg gat att ctg agt gtc ata att ccc cgg gca agg 480
 His Leu His Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg
 145 150 155 160

25 gcg aaa ctt aac ctc tct cca cat gga acc ttc ctg ggg ttt gtg aaa 528
 Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
 165 170 175

ctg 531
 Leu

30 <210> 10
 <211> 177
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 10

40 Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
 1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val Gln Leu Gln Ala
 20 25 30

45 Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val
 35 40 45

50 Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
 50 55 60

Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr
 65 70 75 80

55 Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
 85 90 95

60

65

ES 2 271 004 T3

```

Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
      100                               105                               110

5  Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
      115                               120                               125

Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
      130                               135                               140

10 His Leu His Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg
     145                               150                               155                               160

15 Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
      165                               170                               175

Leu

20 <210> 11
    <211> 1470
    <212> DNA
25 <213> Homo sapiens
    <220>
    <221> CDS
    <222> (119)..(1021)
30 <223>
    <220>
    <221> CDS
35 <222> (1025)..(1054)
    <223>
    <400> 11

40  acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc tcgtttagtg      60
    aaccgtcaga tctctagaag ctgggtacca gctgctagca agcttgctag cggccgcc      118
    atg gac tac aaa gac gat gac gac aag agt ggc ctg ggc cgg agc agg      166
    Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg
    1          5          10          15

45  cga ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc ttt cca cag ggc      214
    Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly
      20          25          30

50  ctg tgg acg ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa gag cag tac tgg      262
    Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp
      35          40          45

55  gat cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc att tgc aac cat      310
    Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His
      50          55          60

60  cag agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca ctc agc tgc cgc      358
    Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg

```

ES 2 271 004 T3

	65		70		75		80	
	aag gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg gac tgc atc agc		85		90			406
5	Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser							
	tgt gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt gca tac ttc tgt		100		105			454
	Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys							
10	gag aac aag ctc agg agc cca gtg aac ctt cca cca gag ctc agg aga		115		120		125	502
	Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg							
15	cag cgg agt gga gaa gtt gaa aac aat tca gac aac tcg gga agg tac		130		135		140	550
	Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr							
	caa gga ttg gag cac aga ggc tca gaa gca agt cca gct ctc ccg ggg		145		150		155	598
	Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly							
20	ctg aag ctg agt gca gat cag gtg gcc ctg gtc tac agc acg ctg ggg		165		170			646
	Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val Ala Leu Val Tyr Ser Thr Leu Gly							
25	ctc tgc ctg tgt gcc gtc ctc tgc tgc ttc ctg gtg gcg gtg gcc tgc		180		185		190	694
	Leu Cys Leu Cys Ala Val Leu Cys Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys							
	ttc ctc aag aag agg ggg gat ccc tgc tcc tgc cag ccc cgc tca agg		195		200		205	742
	Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg							
30	ccc cgt caa agt ccg gcc aag tct tcc cag gat cac gcg atg gaa gcc		210		215		220	790
	Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala							
35	ggc agc cct gtg agc aca tcc ccc gag cca gtg gag acc tgc agc ttc		225		230		235	838
	Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe							
	tgc ttc cct gag tgc agg gcg ccc acg cag gag agc gca gtc acg cct		245		250			886
	Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro							
40	ggg acc ccc gac ccc act tgt gct gga agg tgg ggg tgc cac acc agg		260		265		270	934
	Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg							
45	acc aca gtc ctg cag cct tgc cca cac atc cca gac agt ggc ctt ggc		275		280		285	982
	Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly							
	att gtg tgt gtg cct gcc cag gag ggg ggc cca ggt gca taa atg ggg		290		295		300	1030
	Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu Gly Gly Pro Gly Ala Met Gly							
50	gtc agc ggc cgc tcg agg ccg gca aggccggatc cagacatgat aagatacatt		305		310			1084
	Val Ser Gly Arg Ser Arg Pro Ala							
55	gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt							1144
	tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataacaagt taacaacaac							1204
60	aattgcattc attttatggt tcaggttcag ggggaggtgg ggaggttttt taaagcaagt							1264
	aaaaccteta caaatgtggt atggctgatt atgatccggc tgcctcgcgc gtttcggtga							1324
	tgacggtgaa aacctctgac acatgcagct cccggagacg gtcacagctt gtctgtaagc							1384
	ggatgccggg agcagacaag cccgtcaggg cgcgtcagcg ggtgttgccg ggtgtcgggg							1444
65	cgcagccatg accggtcgac tctaga							1470

ES 2 271 004 T3

<210> 12

<211> 301

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

10 Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg
1 5 10 15

Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly
20 25 30

15 Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp
35 40 45

20 Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His
50 55 60

Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
65 70 75 80

25 Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser
85 90 95

30 Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys
100 105 110

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

35 Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr
130 135 140

40 Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly
145 150 155 160

Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val Ala Leu Val Tyr Ser Thr Leu Gly
165 170 175

45 Leu Cys Leu Cys Ala Val Leu Cys Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys
180 185 190

50

55

60

65

ES 2 271 004 T3

Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg
 195 200 205
 5 Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala
 210 215 220
 Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe
 225 230 235 240
 10 Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro
 245 250 255
 15 Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg
 260 265 270
 Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly
 275 280 285
 20 Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu Gly Gly Pro Gly Ala
 290 295 300
 25 <210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 13
 Met Gly Val Ser Gly Arg Ser Arg Pro Ala
 1 5 10
 35 <210> 14
 <211> 1304
 <212> DNA
 40 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <221> CDS
 45 <222> (42)..(1253)
 <223>
 <400> 14
 50 taatacgact cactataggg agacccaagc ttaatcaaaa c atg gct atc atc tac 56
 Met Ala Ile Ile Tyr
 1 5
 ctc atc ctc ctg ttc acc gct gtg cgg ggc ctc gac atg agt ggc ctg 104
 55 Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Leu Asp Met Ser Gly Leu
 10 15 20
 ggc cgg agc agg cga ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc 152
 Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg
 25 30 35
 60 ttt cca cag ggc ctg tgg acg ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa 200
 Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu
 40 45 50
 65

ES 2 271 004 T3

	gag cag tac tgg gat	cct ctg ctg ggt acc	tgc atg tcc tgc aaa acc		248
	Glu Gln Tyr Trp Asp	Pro Leu Leu Gly Thr	Cys Met Ser Cys Lys Thr		
	55	60	65		
5	att tgc aac cat cag	agc cag cgc acc tgt	gca gcc ttc tgc agg tca		296
	Ile Cys Asn His Gln	Ser Gln Arg Thr Cys	Ala Ala Phe Cys Arg Ser		
	70	75	80	85	
10	ctc agc tgc cgc aag	gag caa ggc aag ttc	tat gac cat ctc ctg agg		344
	Leu Ser Cys Arg Lys	Glu Gln Gly Lys Phe	Tyr Asp His Leu Leu Arg		
		90	95	100	
15	gac tgc atc agc tgt	gcc tcc atc tgt gga	cag cac cct aag caa tgt		392
	Asp Cys Ile Ser Cys	Ala Ser Ile Cys Gly	Gln His Pro Lys Gln Cys		
		105	110	115	
20	gca tac ttc tgt gag	aac aag ctc agg agc	cca gtg aac ctt cca cca		440
	Ala Tyr Phe Cys Glu	Asn Lys Leu Arg Ser	Pro Val Asn Leu Pro Pro		
		120	125	130	
25	gag ctc agg aga cag	cgg agt gga gaa gtt	gaa aac aat tca gac aac		488
	Glu Leu Arg Arg Gln	Arg Ser Gly Glu Val	Glu Asn Asn Ser Asp Asn		
		135	140	145	
30	tgc gga agg tac caa	gga ttg gag cac aga	ggc tca gaa gca agt cca		536
	Ser Gly Arg Tyr Gln	Gly Leu Glu His Arg	Gly Ser Glu Ala Ser Pro		
		150	155	160	165
35	gct ctc ccg ggg ctg	aag ctg agt gca gat	cag gtc gac aaa act cac		584
	Ala Leu Pro Gly Leu	Lys Leu Ser Ala Asp	Gln Val Asp Lys Thr His		
		170	175	180	
40	aca tgc cca ccg tgc	cca gca cct gaa ctc	ctg ggg gga ccg tca gtc		632
	Thr Cys Pro Pro Cys	Pro Ala Pro Glu Leu	Leu Leu Gly Gly Pro Ser	Val	
		185	190	195	
45	ttc ctc ttc ccc cca	aaa ccc aag gac acc	ctc atg atc tcc cgg acc		680
	Phe Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg Thr		
		200	205	210	
50	cct gag gtc aca tgc	gtg gtg gac gtg agc	cac gaa gac cct gag		728
	Pro Glu Val Thr Cys	Val Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp Pro Glu		
		215	220	225	
55	gtc aag ttc aac tgg	tac .gtg gac ggc gtg	gag gtg cat aat gcc aag		776
	Val Lys Phe Asn Trp	Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala Lys		
		230	235	240	245
60	aca aag ccg cgg gag	gag gag cag tac aac	agc acg tac cgt gtg gtc	agc	824
	Thr Lys Pro Arg Glu	Glu Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val Ser		
		250	255	260	
65	gtc ctc acc gtc ctg	cac cag gac tgg ctg	aat ggc aag gag tac aag		872
	Val Leu Thr Val Leu	His Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
		265	270	275	
70	tgc aag gtc tcc aac	aaa gcc ctc cca gcc	ccc atc gag aaa acc atc		920
	Cys Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro Ala	Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
		280	285	290	
75	tcc aaa gcc aaa ggg	cag ccc cga gaa cca	cag gtg tac acc ctg ccc		968
	Ser Lys Ala Lys Gly	Gln Pro Arg Glu Pro	Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
		295	300	305	
80	cca tcc cgg gat gag	ctg acc aag aac cag	gtc agc ctg acc tgc ctg		1016

ES 2 271 004 T3

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 310 315 320 325

5 gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat 1064
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 330 335 340

ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ttg gac tcc 1112
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 345 350 355

10 gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg 1160
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 360 365 370

15 tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg 1208
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 375 380 385

cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 1253
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 390 395 400

20 tgagtgcgcg cggccgctct agagggcctt attctatagt gtcacctaaa t 1304

<210> 15

<211> 404

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 15

30

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Leu
 1 5 10 15

35

Asp Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val
 20 25 30

40

Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met
 35 40 45

45

Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys
 50 55 60

50

Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala
 65 70 75 80

55

Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr
 85 90 95

60

Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln
 100 105 110

65

His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro
 115 120 125

Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu

ES 2 271 004 T3

	130	135	140	
5	Asn 145	Asn Ser 150	Gly Arg Tyr Gln Gly 155	Leu Glu His Arg Gly 160
	Ser Glu Ala Ser 165	Pro Ala Leu Pro Gly 170	Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln 175	
10	Val Asp Lys Thr 180	His Thr Cys Pro Pro Cys 185	Pro Ala Pro Glu Leu Leu 190	
	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe 200	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu 205		
15	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser 210			
	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 225			
20	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr 245			
	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 260			
25	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 275			
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 290			
30	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val 305			
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 325			
35	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 340			
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 355			
40	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 370			
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 385			
45				
50				
55				

Ser Pro Gly Lys

60

<210> 16

<211> 546

65 <212> DNA

<213> *Mus musculus*

<220>

ES 2 271 004 T3

<221> CDS

<222> (16)..(543)

<223>

5 <400> 16

```

aagcttaatc aaaac atg gct atc atc tac ctc atc ctc ctg ttc acc gct      51
Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala
1                               5                               10

gtg cgg ggc gat tac aaa gac gat gac gat aaa gga ccc gga cag gtg      99
Val Arg Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val
15                               20                               25

cag ctg cag gca gta ctc acc cag aag cac aag aag aag cac tca gtc      147
Gln Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val
30                               35                               40

ctg cat ctt gtt cca gtt aac att acc tcc aag gac tct gac gtg aca      195
Leu His Leu Val Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr
45                               50                               55                               60

gag gtg atg tgg caa cca gta ctt agg cgt ggg aga ggc ctg gag gcc      243
Glu Val Met Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala
65                               70                               75

cag gga gac att gta cga gtc tgg gac act gga att tat ctg ctc tat      291
Gln Gly Asp Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr
80                               85                               90

agt cag gtc ctg ttt cat gat gtg act ttc aca atg ggt cag gtg gta      339
Ser Gln Val Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val
95                               100                              105

tct cgg gaa gga caa ggg aga aga gaa act cta ttc cga tgt atc aga      387
Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg
110                              115                              120

agt atg cct tct gat cct gac cgt gcc tac aat agc tgc tac agt gca      435
Ser Met Pro Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala
125                              130                              135                              140

ggt gtc ttt cat tta cat caa ggg gat att atc act gtc aaa att cca      483
Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro
145                              150                              155

cgg gca aac gca aaa ctt agc ctt tct ccg cat gga aca ttc ctg ggg      531
Arg Ala Asn Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly
160                              165                              170

ttt gtg aaa cta tga      546
Phe Val Lys Leu
175

```

<210> 17

50 <211> 176

<212> PRT

<213> *Mus músculos*

55

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 17

5 Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
 1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val Gln Leu Gln Ala
 20 25 30

10 Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
 35 40 45

15 Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp
 50 55 60

Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile
 65 70 75 80

20 Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu
 85 90 95

25 Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly
 100 105 110

Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser
 115 120 125

30 Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His
 130 135 140

35 Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala
 145 150 155 160

Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
 165 170 175

40 SECUENCIAS

<110> Biogen, Inc.
 <120> Taci como agente antitumoral
 45 <130> P031883EP
 <150> USSN 60/199,946 <151> 2000-04-27
 <160> 17
 50 <170> PatentIn versión 3.1
 <210> 1
 <211> 293
 <212> PRT
 55 <213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 1

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

ES 2 271 004 T3

Glu Ala Scr Pro Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val
 145 150 155 160
 5 Ala Leu Val Tyr Ser Thr Leu Gly Leu Cys Leu Cys Ala Val Leu Cys
 165 170 175
 10 Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro
 180 185 190
 15 Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser
 195 200 205
 20 Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 25 Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro
 225 230 235 240
 30 Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala
 245 250 255
 35 Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro
 260 265 270
 40 His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu
 275 280 285
 45 Gly Gly Pro Gly Ala
 290

40 <210> 2

<211> 882

<212> DNA

45 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

atgagtggcc tgggccggag caggcgaggt ggcgagacc gtgtggacca ggaggagcgc 60
 50 tttccacagg gcctgtggac gggggtggct atgagatcct gccccgaaga gcagtactgg 120
 gatcctctgc tgggtacctg catgtcctgc aaaaccattt gcaaccatca gagccagcgc 180
 55 acctgtgcag cttctgcag gtcaactcagc tgccgcaagg agcaaggcaa gttctatgac 240
 catctcctga gggactgcat cagctgtgcc tccatctgtg gacagcaccc taagcaatgt 300

60

65

ES 2 271 004 T3

```

gcatacltct gtgagaacaa gclcaggagc ccagtgaacc ttccaccaga gctcaggaga   360
cagcgggagtg gagaagtrga aaacaattca gacaactcgg gaaggtacca aggattggag   420
5  cacagaggct cagaagcaag tccagctctc ccggggctga agctgagtgc agatcaggtg   480
gccttggctc acagcacgct ggggctctgc ctgtgtgccg tcctctgctg cttcctgggtg   540
gcggtggcct gcttctctca gaagaggggg gatccctgct cctgccagcc ccgctcaagg   600
10 ccccgctcaaa gtcgagccaa gtcttcccag galcacgcga tgggaagccgg cagccctgtg   660
agcacatccc ccgagccagt ggagacctgc agcttctgct tccttgagtg cagggcgccc   720
15 acgcaggaga gcgcagtcac gcctgggacc cccgaccca cttgtgctgg aaggtggggg   780
tgccacacca ggaccacagt cctgcagcct tgcccacaca tcccagacag tggccttggc   840
attgtgtgtg tgctgcca ggaggggggc ccaggtgcat aa                           882

```

```

20
<210> 3
<211> 249
<212> PRT
25 <213> Mus musculus
<400> 3

```

```

30 Met Arg Phe Pro Ser Ile Phe Thr Ala Val Leu Phe Ala Ala Ser Ser
   1           5           10           15

Ala Leu Ala Ala Pro Val Asn Thr Thr Thr Glu Asp Glu Thr Ala Gln
35           20           25           30

Ile Pro Ala Glu Ala Val Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Glu Gly Asp Phe
40           35           40           45

Asp Val Ala Val Leu Pro Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asn Gly Leu Leu
50           55           60

Phe Ile Asn Thr Thr Ile Ala Ser Ile Ala Ala Lys Glu Glu Gly Val
45           65           70           75           80

Ser Leu Glu Lys Arg Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
50           85           90           95

Gly Gly Gly Gly Scr Lys Glu Leu Ala Val Leu Thr Gln Lys His Lys
55           100          105          110

Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys
60

65

```

ES 2 271 004 T3

115	120	125
5	Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly 130 135 140	
10	Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly 145 150 155 160	
15	Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr 165 170 175	
20	Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu 180 185 190	
25	Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn 195 200 205	
30	Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile 210 215 220	
35	Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His 225 230 235 240	
40	Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu 245	

35 <210> 4
 <211> 788
 <212> DNA
 40 <213> *Mus musculus*
 <400> 4

45	gatccaaacg atgagatttc ctccaatttt tactgcagtt ttattcgcag catcctccgc	60
50	attagctgct ccagtcaaca ctacaacaga agatgaaacg gcacaaattc cggctgaagc	120
55	tgatcatcggg tactcagatt tagaagggga ttctgatggt gctgttttgc cattttccaa	180
60	cagcaciaaat aacgggttat tgtttataaa tactactatt gccagcattg ctgctaaaga	240
65	agaaggggta tctctcgaga aaagagaaca aaaactcatt tctgaggaag atctgaatgg	300
70	tggcgggtggg tccaaagagc tcgcagtact cacccagaag cacaagaaga agcactcagt	360
75	cctgcatctt gttccagttt acattacctc caaggactct gacgtgacag aggtgatgtg	420
80	gcaaccagta cttagggcgtg ggagaggcct ggaggcccag ggagacattg tacgagtctg	480

ES 2 271 004 T3

ggacactgga atttatctgc tctatagtca ggtcctgttt catgatgtga ctttcacaat 540
 gggtcagggtg gtatctcggg aaggacaagg gagaagagaa actctattcc gatgtatcag 600
 5 aagtatgcct tctgatcctg accgtgccta caatagctgc tacagtgcaag gtgtctttca 660
 tttacatcaa ggggalatta tcaactgtcaa aattccacgg gcaaacgcaa aacttagcct 720
 10 ttctccgcat ggaacattcc tggggtttgt gaaactatga gcggccgcga attaattcgc 780
 cttagaca 788

15 <210> 5
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 20 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1101)
 <223>
 25 <400> 5

atg gag aca gac aca ctc ctg tta tgg gtg ctg ctg ctc tgg gtt cca 48
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 30 1 5 10 15
 ggt tcc act ggt gac gtc acg atg agt ggc ctg ggc cgg agc agg cga 96
 Gly Ser Thr Gly Asp Val Thr Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg
 35 20 25 30
 ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc ttt cca cag ggc ctg 144
 Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu
 40 35 40 45
 tgg aca ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa gag cag tac tgg gat 192
 Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp
 50 55 60
 cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc att tgc aac cat cag 240
 Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln
 45 65 70 75 80
 agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca ctc agc tgc cgc aag 288
 Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys
 50 85 90 95
 gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg gac tgc atc agc tgt 336
 Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys
 55 100 105 110
 gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt gca tac ttc tgt gag 384
 Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu
 115 120 125

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 6

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

ES 2 271 004 T3

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 195 200 205

5 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 210 215 220

10 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 225 230 235 240

15 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 245 250 255

20 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 260 265 270

25 Ser Arg Asp Glu Lcu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 275 280 285

30 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 290 295 300

35 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 305 310 315 320

40 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 325 330 335

45 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Lcu His
 340 345 350

50 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360 365

45 <210> 7
 <211> 1005
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 50 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1005)
 55 <223>

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 7

5	atg gag aca gac	aca ctc ctg tta tgg	gtg ctg ctg ctc tgg	ggt gtt cca	48
	Met Glu Thr Asp	Thr Leu Leu Leu Trp	Val Leu Leu Leu Trp	Val Pro	
	1	5	10	15	
10	ggt tcc act ggt	gac gtc aga tcc	tgc ccc gaa gag	cag tac tgg gat	96
	Gly Ser Thr Gly	Asp Val Arg Ser	Cys Pro Glu Glu	Gln Tyr Trp Asp	
		20	25	30	
15	cct ctg ctg ggt	acc tgc atg tcc	tgc aaa acc att	tgc aac cat cag	144
	Pro Leu Leu Gly	Thr Cys Met Ser	Cys Lys Thr Ile	Cys Asn His Gln	
		35	40	45	
20	agc cag cgc acc	tgt gca gcc ttc	tgc agg tca ctc	agc tgc cgc aag	192
	Ser Gln Arg Thr	Cys Ala Ala Phe	Cys Arg Ser Leu	Ser Cys Arg Lys	
		50	55	60	
25	gag caa ggc aag	ttc tat gac cat	ctc ctg agg gac	tgc atc agc tgt	240
	Glu Gln Gly Lys	Phe Tyr Asp His	Leu Leu Arg Asp	Cys Ile Ser Cys	
		65	70	75	80
30	gcc tcc atc tgt	gga cag cac cct	aag caa tgt gca	tac ttc tgt gag	288
	Ala Ser Ile Cys	Gly Gln His Pro	Lys Gln Cys Ala	Tyr Phe Cys Glu	
		85	90	95	
35	aac aag ctc agg	agc cca gtg aac	ctt cca gtc gac	aaa act cac aca	336
	Asn Lys Leu Arg	Ser Pro Val Asn	Leu Pro Val Asp	Lys Thr His Thr	
		100	105	110	
40	tgc cca ccg tgc	cca gca cct gaa	ctc ctg ggg gga	ccg tca gtc ttc	384
	Cys Pro Pro Cys	Pro Ala Pro Glu	Leu Leu Gly Gly	Pro Ser Val Phe	
		115	120	125	
45	ctc ttc ccc cca	aaa ccc aag gac	acc ctc atg atc	tcc cgg acc cct	432
	Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp	Thr Leu Met Ile	Ser Arg Thr Pro	
		130	135	140	
50	gag gtc aca tgc	gtg gtg gac gtg	agc cac gaa gac	cct gag gtc	480
	Glu Val Thr Cys	Val Val Val Asp	Val Ser His Glu	Asp Pro Glu Val	
		145	150	155	160
55	aag ttc aac tgg	tac gtg gac ggc	gtg gag gtg cat	aat gcc aag aca	528
	Lys Phe Asn Trp	Tyr Val Asp Gly	Val Glu Val His	Asn Ala Lys Thr	
		165	170	175	
60	aag ccg cgg gag	gag cag tac aac	agc acg tac cgt	gtg gtc agc gtc	576
	Lys Pro Arg Glu	Glu Gln Tyr Asn	Ser Thr Tyr Arg	Val Val Ser Val	
		180	185	190	
65	ctc acc gtc ctg	cac cag gac tgg	ctg aat ggc aag	gag tac aag tgc	624
	Leu Thr Val Leu	His Gln Asp Trp	Leu Asn Gly Lys	Glu Tyr Lys Cys	
		195	200	205	
70	aag gtc tcc aac	aaa gcc ctc cca	gcc ccc atc gag	aaa acc atc tcc	672
	Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro	Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile Ser	
		210	215	220	

ES 2 271 004 T3

```

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca      720
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
225                230                235                240

5   tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc aqc ctg acc tgc ctg gtc      768
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                245                250                255

10  aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg      816
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                260                265                270

15  cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ttg gac tcc gac      864
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
                275                280                285

20  ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg      912
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                290                295                300

25  cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac      960
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
305                310                315                320

30  aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccc ggg aaa tga      1005
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                330

30  <210> 8
    <211> 334
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
35  <400> 8

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
40  1                5                10                15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp
45  20                25                30

Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln
50  35                40                45

Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys
55  50                55                60

Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys
60  65                70                75                80

Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu
65

```

ES 2 271 004 T3

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

<210> 9

65 <211> 531

<212> DNA

ES 2 271 004 T3

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

5 <222> (1)..(531)

<223>

<400> 9

```

10      atg gct atc atc tac ctc atc ctc ctg ttc acc gct gtg cgg ggc gat      48
      Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
      1              5              10              15

15      tac aaa gac gat gac gat aaa gga ccc gga cag gtg cag ctg cag gca      96
      Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val Gln Leu Gln Ala
      20              25              30

20      gtg ctc acc caa aaa cag aag aag cag cac tct gtc ctg cac ctg gtt      144
      Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val
      35              40              45

25      ccc att aac gcc acc tcc aag gat gac tcc gat gtg aca gag gtg atg      192
      Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
      50              55              60

30      tgg caa cca gct ctt agg cgt ggg aga ggc cta cag gcc caa gga tat      240
      Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr
      65              70              75              80

35      ggt gtc cga atc cag gat gct gga gtt tat ctg ctg tat agc cag gtc      288
      Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
      85              90              95

40      ctg ttt caa gac gtg act ttc acc atg ggt cag gtg gtg tct cga gaa      336
      Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
      100             105             110

45      ggc caa gga agg cag gag act cta ttc cga tgt ata aga agt atg ccc      384
      Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
      115             120             125

50      tcc cac ccg gac cgg gcc tac aac agc tgc tat agc gca ggt gtc ttc      432
      Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
      130             135             140

55      cat tta cac caa ggg gat att ctg agt gtc ata att ccc cgg gca agg      480
      His Leu His Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg
      145             150             155             160

60

65      gcg aaa ctt aac ctc tct cca cat gga acc ttc ctg ggg ttt gtg aaa      528
      Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
      165             170             175

      ctg      531
      Leu

```

<210> 10

<211> 177

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 271 004 T3

<400> 10

```

5      Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
      1              5              10              15

      Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val Gln Leu Gln Ala
      20              25              30

10     Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val
      35              40              45

15     Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
      50              55              60

20     Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr
      65              70              75              80

25     Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
      85              90              95

30     Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
      100             105             110

35     Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
      115             120             125

40     Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
      130             135             140

45     His Leu His Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg
      145             150             155             160

50     Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
      165             170             175

      Leu
  
```

<210> 11

<211> 1470

55 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

60 <222> (119)..(1021)

<223>

<220>

<221> CDS

65 <222> (1025)..(1054)

<223>

ES 2 271 004 T3

<400> 11

5	acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc tcgtttagtg	60
	aaccgtcaga tctctagaag ctgggtacca gctgctagca agcttgctag cggccgcc	118
10	atg gac tac aaa gac gat gac gac aag agt ggc ctg ggc cgg agc agg Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg 1 5 10 15	166
	cga ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc ttt cca cag ggc Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly 20 25 30	214
15	ctg tgg acg ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa gag cag tac tgg Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp 35 40 45	262
20	gat cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc att tgc aac cat Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His 50 55 60	310
25	cag agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca ctc agc tgc cgc Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg 65 70 75 80	358
30	aag gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg gac tgc atc agc Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser 85 90 95	406
35	tgt gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt gca tac ttc tgt Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys 100 105 110	454

ES 2 271 004 T3

<211> 301

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 12

10 Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg
1 5 10 15

15 Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly
20 25 30

20 Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp
35 40 45

25 Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His
50 55 60

30 Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
65 70 75 80

35 Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser
85 90 95

40 Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys
100 105 110

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

50 Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr
130 135 140

55 Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly
145 150 155 160

ES 2 271 004 T3

<400> 14

5	taatacgact cactataggg agacccaagc ttaatcaaaa c atg gcl atc atc tac Met Ala Ile Ile Tyr 1 5	56
10	ctc atc ctc ctg ttc acc gct gtg cgg ggc ctc gac atg agt ggc ctg Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Leu Asp Met Ser Gly Leu 10 15 20	104
15	ggc cgg agc agg cga ggt ggc cgg agc cgt gtg gac cag gag gag cgc Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg 25 30 35	152
20	ttt cca cag ggc ctg tgg acg ggg gtg gct atg aga tcc tgc ccc gaa Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu 40 45 50	200
25	gag cag tac tgg gat cct ctg ctg ggt acc tgc atg tcc tgc aaa acc Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr 55 60 65	248
30	att tgc aac cat cag agc cag cgc acc tgt gca gcc ttc tgc agg tca Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser 70 75 80 85	296
35	ctc agc tgc cgc aag gag caa ggc aag ttc tat gac cat ctc ctg agg Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg 90 95 100	344
40	gac tgc atc agc tgt gcc tcc atc tgt gga cag cac cct aag caa tgt Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys 105 110 115	392
45	gca tac ttc tgt gag aac aag ctc agg agc cca gtg aac ctt cca cca Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro 120 125 130	440
50	gag ctc agg aga cag cgg agt gga gaa gtt gaa aac aat tca gac aac Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn Asn Ser Asp Asn 135 140 145	488
55	tcg gga agg tac caa gga ttg gag cac aga ggc tca gaa gca agt cca Ser Gly Arg Tyr Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser Glu Ala Ser Pro 150 155 160 165	536
60	gct ctc ccg ggg ctg aag ctg agt gca gat cag gtc gac aaa act cac Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val Asp Lys Thr His 170 175 180	584
65	aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val 185 190 195	632
70	ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr 	680

ES 2 271 004 T3

	200	205	210	
5	cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu 215 220 225			728
10	gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys 230 235 240 245			776
15	aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser 250 255 260			824
20	gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 265 270 275			872
25	tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc Cys Lys Val Scr Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 280 285 290			920
30	tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 295 300 305			968
35	cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 310 315 320 325			1016
40	gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn 330 335 340			1064
45	ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ttg gac tcc Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser 345 350 355			1112
50	gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Scr Arg 360 365 370			1160
55	tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Scr Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 375 380 385			1208
60	cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 390 395 400			1253
65	tgagtgcgcg cgccgctct agagggcct attctatagt gtcacctaaa t			1304

<210> 15

55 <211> 404

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 15

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

ES 2 271 004 T3

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240

5

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255

10

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270

15

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285

20

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300

25

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320

30

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335

35

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350

40

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365

45

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380

50

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400

55

Ser Pro Gly Lys

<210> 16

<211> 546

50 <212> DNA

<213> *Mus músculos*

<220>

55 <221> CDS

<222> (16)..(543)

<223>

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 16

```

5      aagcttaalc aaaac atg gct atc atc tac ctc atc ctc ctg ttc acc gct      51
           Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala
           1                    5                    10

10     gtg cgg ggc gat tac aaa gac gat gac gat aaa gga ccc gga cag gtg      99
Val Arg Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Pro Gly Gln Val
           15                    20                    25

15     cag ctg cag gca gta ctc acc cag aag cac aag aag aag cac tca gtc      147
Gln Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val
           30                    35                    40

20     ctg cat ctt gtt cca gtt aac att acc tcc aag gac tct gac gtg aca      195
Leu His Leu Val Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr
           45                    50                    55                    60

25     gag gtg atg tgg caa cca gta ctt agg cgt ggg aga ggc ctg gag gcc      243
Glu Val Met Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala
           65                    70                    75

30     cag gga gac att gta cga gtc tgg gac act gga att tat ctg ctc tat      291
Gln Gly Asp Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr
           80                    85                    90

35     agt cag gtc ctg ttt cat gat gtg act ttc aca atg ggt cag gtg gta      339
Ser Gln Val Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val
           95                    100                    105

40     tct cgg gaa gga caa ggg aga aga gaa act cta ttc cga tgt atc aga      387
Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg
           110                    115                    120

45     agt atg cct tct gat cct gac cgt gcc tac aat agc tgc tac agt gca      435
Ser Met Pro Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala
           125                    130                    135                    140

50     ggt gtc ttt cat tta cat caa ggg gat att atc act gtc aaa att cca      483
Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro
           145                    150                    155

55     cgg gca aac gca aaa ctt agc ctt tct ccg cat gga aca ttc ctg ggg      531
Arg Ala Asn Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly
           160                    165                    170

60     ttt gtg aaa cta tga
Phe Val Lys Leu
           175

```

<210> 17

50 <211> 176

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

55

60

65

ES 2 271 004 T3

<400> 17

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