

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 888 024**

51 Int. Cl.:

C07K 16/30	(2006.01) A61K 49/16	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)	
A61K 49/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
C07K 14/705	(2006.01)	
C07K 16/46	(2006.01)	
C12N 15/09	(2006.01)	
G01N 33/574	(2006.01)	
G01N 33/68	(2006.01)	
C12N 15/62	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2017** **PCT/JP2017/001250**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017** **WO17141604**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2017** **E 17752868 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021** **EP 3418304**

54 Título: **Reconocimiento de proteína similar a mucina de tipo membrana y aplicación clínica de la misma**

30 Prioridad:

15.02.2016 JP 2016025689

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2021

73 Titular/es:

**KANAGAWA PREFECTURAL HOSPITAL
ORGANIZATION (50.0%)
2-22, Honcho, Naka-ku
Yokohama-shi, Kanagawa 231-0005, JP y
THE UNIVERSITY OF TOKYO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TSUJI, SHOUTARO;
KAGEYAMA, TAIHEI;
WASHIMI, KOTA;
TSUJI, MAKIKO;
MATSUURA, RIEKO;
YOSHIHARA, MITSUYO y
IMAI, KOHZOH**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 888 024 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

Reconocimiento de proteína similar a mucina de tipo membrana y aplicación clínica de la misma

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al reconocimiento de una proteína similar a mucina de tipo membrana y a la aplicación clínica de la misma. Más específicamente, la presente invención se refiere a un anticuerpo para detectar mesotelioma y un anticuerpo que tiene alta especificidad para mesotelioma y alta sensibilidad al mismo. La presente invención también se refiere a un método de diagnóstico de mesotelioma mediante el uso del anticuerpo, un agente que comprende el anticuerpo para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, y un kit que comprende el anticuerpo para su uso en el diagnóstico de mesotelioma. Además, la presente invención se refiere a un marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de mesotelioma.

Antecedentes de la técnica

El mesotelioma maligno, un tumor maligno generado principalmente por la exposición al amianto, es una enfermedad considerada como un problema social significativo. La detección temprana del mesotelioma maligno es difícil y el mesotelioma maligno se clasifica como uno de los tumores malignos con mal pronóstico. El mesotelioma maligno puede ser patológicamente similar al adenocarcinoma o sarcoma metastásico o las células mesoteliales reactivas, que se derivan de la proliferación benigna, y el diagnóstico diferencial de los mismos sobre una base patológica a menudo es difícil. Además, están presentes diversos tipos de tejidos de mesotelioma maligno, tal como el mesotelioma epitelial y el mesotelioma sarcomatoide, lo que ocasiona dificultades frecuentes en el diagnóstico del mesotelioma maligno. Si bien el desarrollo de un marcador inmunohistológico para el diagnóstico patológico con alta especificidad para el mesotelioma maligno se ha continuado en tales circunstancias, los anticuerpos que se usan con frecuencia no son necesariamente aquellos con alta especificidad para el mesotelioma maligno, y el diagnóstico diferencial desde múltiples puntos de vista generalmente se realiza mediante el uso de marcadores positivos y marcadores negativos en combinación en el diagnóstico patológico. El documento WO 2009/068204 A1 divulga anticuerpos específicos para el polipéptido de mesotelina de 40 kDa anclado a la membrana, que se sobreexpresa en varios tumores. Se divulga que determinados anticuerpos ahí descritos son adecuados para su uso en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades asociadas con la presencia no deseada de mesotelina.

Los ejemplos de un marcador positivo que se usa con frecuencia para el diagnóstico patológico de mesotelioma maligno incluyen calretinina, citoqueratina 5/6 (CK5/6), mesotelina, podoplanina y el producto genético del tumor de Wilms 1 (WT-1). Estos marcadores permiten la detección del mesotelioma epitelial maligno generalmente con una alta sensibilidad (alrededor del 80 al 90%). Sin embargo, estos marcadores no son necesariamente superiores en especificidad y no pueden usarse para el diagnóstico diferencial entre el adenocarcinoma de pulmón y el mesotelioma epitelial maligno y la detección del mesotelioma sarcomatoide maligno en algunos casos. Una imagen de la localización nuclear de calretinina o WT-1 en el mesotelioma maligno es un factor importante en el diagnóstico diferencial del mesotelioma maligno. Se observa que las moléculas de tales marcadores se expresan en el citoplasma en diversos tejidos sanos y células cancerosas, y es necesario determinar si las moléculas se expresan en el núcleo o en el citoplasma. Por tanto, los marcadores son desventajosos en términos de visibilidad de los marcadores para el diagnóstico patológico.

El documento no de patente 1, en la que se analiza la expresión de genes como ARNm en el mesotelioma maligno, concluye que el aumento del nivel de ARNm analizado no es un fenómeno estadísticamente significativo y no especifica un factor disponible para el diagnóstico.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

Documento no de patente 1: Melaiu O. *et al.*, Mutation Research, 771: 6-12, 2015

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un anticuerpo para detectar mesotelioma y un anticuerpo que tiene alta especificidad para mesotelioma y alta sensibilidad al mismo. La presente invención también proporciona un método de diagnóstico de mesotelioma mediante el uso del anticuerpo, un agente que contiene el anticuerpo para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, y un kit que comprende el anticuerpo para su uso en el diagnóstico de mesotelioma. Además, la presente invención proporciona un marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de mesotelioma.

Los presentes inventores encontraron que el anticuerpo SKM9-2 obtenido mediante la inmunización de un ratón con células de mesotelioma humanas es capaz de reconocer el mesotelioma con alta sensibilidad y alta especificidad. Los presentes inventores también encontraron que el antígeno del anticuerpo SKM9-2 es la proteína HEG1. Basándose en este resultado, los presentes inventores encontraron además que la proteína HEG1 puede usarse como marcador para el mesotelioma. Los presentes inventores encontraron además que el anticuerpo SKM9-2 se une a la proteína HEG1 de una manera dependiente de la glicosilación. Además, los presentes inventores encontraron que la proteína HEG1 que tiene glicosilación en mesotelioma también puede usarse como marcador para el mesotelioma. La presente invención se realizó basándose en estos hallazgos.

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

[2] El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo según [1], en el que el anticuerpo se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma de una manera dependiente de la glicosilación.

[2'] El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo según [1] o [2], en el que el anticuerpo se une a ambos de la parte de la cadena de azúcar y parte del péptido de la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma.

[2''] El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo según [2], en el que el anticuerpo se une a un epítipo en el dominio extracelular de la proteína HEG1 humana expresada en células de mesotelioma humanas, pero experimenta debilitamiento en o pérdida de unión a la proteína HEG1 humana a través del tratamiento con α 2-3 neuraminidasa o α 2-3,6,8 neuraminidasa.

[3] Un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 en una membrana celular de mesotelioma, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

[4] El anticuerpo según [3] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que el anticuerpo es:

(1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16;

(2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4; o

(3) un anticuerpo que compite por la unión con el anticuerpo tal como se define en los (1) o (2) anteriores.

[5] Un anticuerpo que se une a un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 53, en el que el péptido se expresa en una línea celular de mesotelioma.

[6] El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo según [4], en el que el antígeno es la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

[7] Un complejo de proteínas que comprende: una proteína de fusión de una región V_H o una región V_H y una región CH1 del anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] con proteína intelectina humana; y una cadena ligera de dicho anticuerpo.

[8] Un agente para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según [7].

[9] Un agente para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según [7], con una sonda de obtención de imágenes.

[10] Un kit para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo

de proteínas según [7].

[11] Un kit para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según [7], con una sonda de obtención de imágenes.

[12] Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según [7], en la que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

[13] Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que comprende un agente de supresión de la expresión para la proteína HEG1, proteína HEG1 que es la proteína HEG1 que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene homología con la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37 del 80% o más.

[14] Un método de detección de mesotelioma, que comprende detectar la proteína HEG1 en una muestra separada de un organismo vivo, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

[15] Un método de detección de mesotelioma, que comprende detectar la proteína HEG1 en una muestra separada de un organismo vivo mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según uno cualquiera de [1] a [6] o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según [7].

[16] Proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma o un fragmento de la misma que comprende una secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35.

[16'] Proteína HEG1 que tiene O-glicosilación obtenida de mesotelioma o un fragmento de la misma que comprende una secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35.

[17] Un marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que contiene la proteína HEG1 o el fragmento de la misma según [16].

[17'] Un marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que contiene la proteína HEG1 definida o el fragmento de la misma según [16].

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 muestra imágenes de tinción inmunohistológica de subtipos de mesotelioma representativos con anticuerpo SKM9-2, donde la figura 1A muestra una imagen de tinción inmunohistológica del mesotelioma epitelial y la figura 1B muestra una imagen de tinción inmunohistológica del mesotelioma sarcomatoide, y las puntas de flecha indican una porción teñida.

[Figura 2] La figura 2 muestra los resultados de la inmunotransferencia de tipo Western y SDS-PAGE para un antígeno SKM9-2 purificado.

[Figura 3] La figura 3 muestra los resultados de la inmunotransferencia de tipo Western con el anticuerpo SKM9-2 para la proteína HEG1 soluble recombinante expresada mediante el uso de un extracto celular con la proteína HEG1 atenuada y una línea celular de mesotelioma.

[Figura 4] La figura 4 es una fotografía que muestra el resultado de que el reconocimiento del antígeno por el anticuerpo SKM9-2 se debilita por el tratamiento con enzima de desialilación.

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra que un antígeno para el anticuerpo SKM9-2 se expresa en la superficie celular del mesotelioma.

[Figura 6] La figura 6 muestra secuencias de bases y secuencias de aminoácidos para la cadena pesada y la cadena ligera en un gen de anticuerpo de un hibridoma que produce el anticuerpo SKM9-2 respectivamente, donde una región V_H y una región V_L se representa cada una como una región entre flechas.

[Figura 7] La figura 7 es una fotografía que muestra que el anticuerpo SKM10-2 también permite la detección de proteína HEG1 de una manera dependiente de la glicosilación.

[Figura 8] La figura 8 es un diagrama que muestra que un complejo de proteínas que incluye regiones V_H y regiones

CH1 de anticuerpo SKM9-2 fusionadas a intelectina (ITLN) y las regiones V_L y regiones C_L del anticuerpo SKM9-2 (es decir, cadenas ligeras del anticuerpo SKM9-2) permiten la detección de proteína HEG1 como con el caso del anticuerpo SKM9-2.

5 [Figura 9] La figura 9 es una fotografía que muestra que la intelectina se une fuertemente a perlas que tienen enlaces diol.

[Figura 10] La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto de la atenuación del gen HEG1 sobre la proliferación celular de una línea celular de mesotelioma a lo largo del tiempo.

10 [Figura 11] La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto de la atenuación del gen HEG1 sobre la proliferación celular de una línea celular de mesotelioma.

15 [Figura 12] La figura 12 es un gráfico que muestra el efecto de la atenuación del gen HEG1 sobre la proliferación celular de otras líneas celulares de mesotelioma.

[Figura 13] La figura 13 es un diagrama que muestra si un fragmento de HEG1 humana es positiva (+) o negativa (-) para unirse al anticuerpo SKM9-2 para cada caso, donde se ilustran las posiciones de los fragmentos de HEG1 humana en HEG1, la parte inferior muestra los resultados de la exploración con alanina, y cada uno de los aminoácidos no modificados se representa con el símbolo "-".

25 [Figura 14A] La figura 14A muestra los resultados de la inmunotransferencia de tipo Western para examinar la reactividad de cada uno de HEG1 de longitud completa, fragmento de 3 kb, fragmento de 2 kb y fragmento de 1 kb con el anticuerpo SKM9-2.

[Figura 14B] La figura 14B muestra los resultados de la inmunotransferencia de tipo Western para examinar la reactividad de cada fragmento de HEG1 con el anticuerpo SKM9-2, en la que se encontró una señal positiva para el fragmento 7.6 y el fragmento 7.62.

30 [Figura 14C] La figura 14C muestra los resultados de la inmunotransferencia de tipo Western para examinar la reactividad de cada fragmento de HEG1 con el anticuerpo SKM9-2, en la que se encontró una señal positiva para el fragmento 7.623 y el fragmento 7.6231.

35 [Figura 14D] La figura 14D muestra los resultados de la exploración con alanina, en la que S799A indica un fragmento que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35 con serina en la posición 799 como un número de aminoácido sustituido con alanina.

[Figura 14E] La figura 14E muestra que el fragmento 7.6231 tratado con neuraminidasa no reacciona con el anticuerpo SKM9-2.

40 **Descripción de aspectos**

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

45 El término "sujeto" en la presente memoria descriptiva puede referirse a un mamífero y preferiblemente se refiere a un humano. El sujeto puede ser un sujeto afectado o posiblemente afectado por mesotelioma u otro tumor o carcinoma.

50 El término "anticuerpo" en la presente memoria descriptiva se refiere a una inmunoglobulina y abarca anticuerpos policlonales y anticuerpos monoclonales. El anticuerpo preferido son los anticuerpos monoclonales. El origen del anticuerpo no está limitado y los ejemplos del anticuerpo incluyen anticuerpos derivados de animales no humanos, anticuerpos derivados de mamíferos no humanos y anticuerpos humanos. El anticuerpo puede ser cualquiera de los anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos. Además, el anticuerpo puede ser cualquiera de los anticuerpos biespecíficos.

55 El término "fragmento de unión a antígeno" en la presente memoria descriptiva se refiere a una parte de un anticuerpo con las propiedades de unión a antígeno retenidas. El fragmento de unión a antígeno puede comprender una región variable de cadena pesada o una región variable de cadena ligera del anticuerpo según la presente invención, o ambas. El fragmento de unión a antígeno puede ser quimerizado o humanizado. Los ejemplos del fragmento de unión a antígeno incluyen un Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv (Fv de cadena sencilla), diacuerpo y $sc(Fv)_2$ ($(Fv)_2$ de cadena sencilla). Cada uno de estos fragmentos de anticuerpo puede obtenerse, por ejemplo, mediante el tratamiento enzimático de un anticuerpo, aunque el método no se limita a ello. Por ejemplo, la digestión de un anticuerpo con papaína produce Fab. Por otro lado, la digestión de un anticuerpo con pepsina da un $F(ab')_2$, que se reduce aún más para dar Fab. Estos fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden usarse en la presente invención.

65 El término "mesotelioma" en la presente memoria descriptiva se refiere a un tumor derivado de células mesoteliales. El mesotelioma se clasifica según el sitio de desarrollo y los ejemplos conocidos son el mesotelioma pleural, el

mesotelioma peritoneal, el mesotelioma pericárdico y el mesotelioma de la túnica vaginal del testículo. En la presente memoria descriptiva, el término “mesotelioma” se refiere a mesotelioma benigno y/o mesotelioma maligno. El mesotelioma se clasifica ampliamente por tipo de tejido en mesotelioma epitelial, mesotelioma sarcomatoide, mesotelioma bifásico y otros mesoteliomas (por ejemplo, mesotelioma desmoplásico).

La proteína HEG1 es una proteína cuya expresión y función son casi desconocidas, y se infiere que es una proteína de membrana a partir del análisis de ontología genética. Los ejemplos de proteína HEG1 humana incluyen una proteína (SEQ ID NO: 30) codificada por un gen registrado por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) como NM_020733.1 y que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 29; una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 31; una proteína (SEQ ID NO: 37) codificada por un gen registrado como XM_005247666 y que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 36; una proteína (SEQ ID NO: 33) codificada por un gen que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 32; y una proteína (SEQ ID NO: 35) codificada por un gen que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 34. Los ejemplos de variantes que se producen de manera natural de proteína HEG1 incluyen, pero no se limitan a, una variante de proteína HEG1 que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una mutación correspondiente a cualquiera de Q145R, S305P, F602S, V980L y M1039T en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30. En la presente memoria descriptiva, el concepto de proteína HEG1 incluye variantes que se producen de manera natural de proteína HEG1. En el caso de proteína HEG1 humana, la serina en la posición 1359 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30 puede reemplazarse con fosfoserina. El concepto de proteína HEG1 en la presente memoria descriptiva incluye proteína HEG1 en la que la serina correspondiente a la serina en la posición 1359 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30 se reemplaza con fosfoserina. Se espera a partir de los resultados de ontología genética que, en la proteína HEG1, la parte del péptido señal sea un dominio correspondiente a de posición 1 a posición 29 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, el dominio extracelular es un dominio correspondiente a de posición 30 a posición 1248 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, el dominio transmembrana es un dominio correspondiente a de posición 1249 a posición 1269 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, y el dominio intracelular es un dominio correspondiente a de posición 1270 a posición 1381 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30. El concepto de proteína HEG1 puede incluir, por ejemplo, una proteína codificada por una secuencia de ADN expuesta en SEQ ID NO: 29, 32, 34 o 36 o una secuencia de ADN que puede hibridarse en condiciones rigurosas con una hebra complementaria de un ADN que tiene una secuencia de ADN que codifica para la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 o 37. Los ejemplos de condiciones rigurosas incluyen condiciones tales que el lavado se realiza con 1 × SSC (disolución acuosa que contiene NaCl 0,15 M y citrato de trisodio 15 mM) a 65°C después de la hibridación. Además, el concepto de proteína HEG1 puede incluir una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos que tiene homología con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30 del 90% o más, el 95% o más, el 98% o más, o el 99% o más. Por ejemplo, la proteína HEG1 puede tener una sustitución, inserción, adición y/o delección de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30.

Los presentes inventores encontraron que la proteína HEG1 se expresa principalmente en el mesotelioma. Los presentes inventores sostienen que el mesotelioma puede diagnosticarse basándose en el nivel de expresión de la proteína HEG1. Por consiguiente, la presente invención permite la detección del mesotelioma mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1. Según la presente invención, la proteína HEG1 se expresa en la superficie de la membrana celular de mesotelioma e incluye un dominio extracelular. En vista de esto, el anticuerpo según la presente invención se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida a partir de mesotelioma o la proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, en la que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37. El anticuerpo según la presente invención puede ser un anticuerpo contra el dominio extracelular de la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Según la presente invención, la proteína HEG1 también se expresa en el mesotelioma papilar bien diferenciado (MPBD) y, por tanto, puede usarse para detectar tal mesotelioma.

Tal como se describe más adelante en los ejemplos, el dominio extracelular de la proteína HEG1 se ha sometido a glicosilación que tiene sialilación en el mesotelioma. Por consiguiente, el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación en una determinada realización. Cuando la proteína HEG1 que tiene glicosilación se purifica y analiza mediante SDS-PAGE, puede detectarse un peso molecular aparente en el intervalo de 300 kDa a 500 kDa como una banda ancha. Más específicamente, el peso molecular aparente mediante SDS-PAGE puede ser de aproximadamente 400 kDa. En un determinado aspecto de la presente invención, la glicosilación es la que tiene la proteína HEG1 expresada en la membrana celular de mesotelioma.

En un determinado aspecto, el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación encontrada en células de mesotelioma, y la unión es dependiente de glicosilación. Específicamente, en este aspecto, el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo no se une a la proteína HEG1 no glicosilada (por ejemplo, proteína HEG1, cuya cadena de azúcar se ha descompuesto a través de un tratamiento de descomposición de la cadena de azúcar), o se une más débilmente a la misma que a la proteína HEG1 que tiene glicosilación (menor afinidad). En un determinado aspecto, el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la parte de la cadena de azúcar de la proteína HEG1 que tiene glicosilación encontrada en las células de mesotelioma. Por tanto, el

anticuerpo según la presente invención puede unirse a la proteína HEG1 que tiene glicosilación de una manera dependiente de la glicosilación en determinados aspectos y la glicosilación puede ser la que tiene la proteína HEG1 presente en la membrana celular de mesotelioma. En una determinada realización, el anticuerpo según la presente invención se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación encontrada en células de mesotelioma desnaturalizadas.

5 En un determinado aspecto, el anticuerpo según la presente invención se une a un fragmento desnaturalizado de la proteína HEG1 que tiene glicosilación encontrado en las células de mesotelioma, en el que el fragmento tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35.

10 En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo en el dominio extracelular de la proteína HEG1 humana expresada en células de mesotelioma humanas, pero experimenta debilitamiento en o pérdida de unión a la proteína HEG1 humana a través del tratamiento con α 2-3 neuraminidasa o α 2-3,6,8 neuraminidasa. En este aspecto, el dominio extracelular de proteína HEG1 humana expresada en células de mesotelioma humanas tiene glicosilación que tiene sialilación. El término "proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma" puede referirse a una proteína HEG1 que tiene glicosilación característica del mesotelioma, y la glicosilación puede ser, por ejemplo, O-glicosilación que tiene sialilación.

20 En un determinado aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, en el que el anticuerpo comprende cualquiera de una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16. En un determinado aspecto se proporciona un anticuerpo, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende cualquiera de una, dos o tres de CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena ligera que comprende cualquiera de una, dos o tres de CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16.

35 En un determinado aspecto, se proporciona un anticuerpo que se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que el anticuerpo es:

40 (1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10;

45 (2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16;

50 (3) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16;

55 (4) un anticuerpo que tiene homología de secuencia del 80% o más (por ejemplo, el 90% o más o el 95% o más) con cualquiera de los anticuerpos (1) a (3);

(5) un anticuerpo que compite por la unión con cualquiera de los anticuerpos (1) a (4); o

60 (6) un anticuerpo que se une a un epítipo por cualquiera de los anticuerpos (1) a (4).

En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a un péptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53. En una determinada realización, el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a un péptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53 expresado en una línea celular de mesotelioma. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a un péptido que tiene una secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53 de una manera dependiente de la glicosilación, en el que el péptido se expresa en una línea celular de mesotelioma. En un determinado aspecto

el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, y se une a un péptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, y se une a un péptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53, en el que el péptido se expresa en una línea celular de mesotelioma. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención es un anticuerpo que se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma, y se une a un péptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 53 de una manera dependiente de la glicosilación, en el que el péptido se expresa en una línea celular de mesotelioma.

La homología de secuencia puede determinarse, por ejemplo, mediante el uso de un programa FASTA descrito en Pearson y Lipman, PNAS, 85:2444-2448, 1988, con parámetros predeterminados.

En un determinado aspecto, el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2. En un determinado aspecto, el anticuerpo comprende una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención comprende la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención comprende de la posición 20 a la posición 132 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 como región variable de cadena pesada (región V_H). En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención comprende de la posición 20 a la posición 132 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4 como región variable de cadena ligera (región V_L). En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención comprende una región variable de cadena pesada que comprende de la posición 20 a la posición 132 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena ligera que comprende de la posición 20 a la posición 132 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4. En un determinado aspecto el anticuerpo según la presente invención compite con cualquiera de los anticuerpos por la unión a la proteína HEG1 que tiene glicosilación.

La presente invención también proporciona un receptor de antígeno quimérico que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, tal como un scFv. Pueden usarse diversos receptores de antígenos quiméricos, y los ejemplos de los mismos incluyen receptores de antígenos quiméricos de primera generación en los que un scFv y una cadena ζ del receptor de células T están unidos juntos mediante un espaciador, receptores de antígenos quiméricos de segunda generación en los que un scFv y una cadena ζ del receptor de células T están unidos juntos mediante un CD28 o un 4-1BB, y los receptores de antígenos quiméricos de tercera generación en los que un scFv y una cadena ζ del receptor de células T están unidos juntos mediante un CD28 y un 4-1BB u OX40.

En un determinado aspecto de la presente invención, se proporciona un conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con un agente citotóxico. La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que contiene un conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una sonda de obtención de imágenes. Los ejemplos del agente citotóxico usado en la presente invención incluyen radioisótopos para la terapia contra el cáncer (por ejemplo, P^{32} , Y^{90} , I^{131} , I^{125} , Sm^{153} , Re^{186} , Re^{188} , A^{211} , Bi^{212} , Pb^{212} y radioisótopos de Lu). Los ejemplos del agente citotóxico usado en la presente invención incluyen antineoplásicos.

En un determinado aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que contiene un ARNip, ARNhc u oligonucleótido antisentido para un gen HEG1. El ARNip, ARNhc u oligonucleótido antisentido puede ser un ácido nucleico modificado. Los ejemplos del ácido nucleico modificado incluyen ácidos nucleicos modificados con un colorante fluorescente, ácidos nucleicos biotinilados y ácidos nucleicos que comprenden un grupo colesterilo introducido en los mismos. Para mejorar la estabilidad de un ARN, las bases se someten a modificación con 2'-O-metilo o modificación con 2'-fluoro o modificación con 2'-metoxietilo (MOE) en algunos casos, y se reemplaza un enlace fosfodiéster en la estructura principal del ácido nucleico con un enlace fosforotioato en otros casos. Los ejemplos de un ácido nucleico artificial incluyen un ácido nucleico bloqueado (LNA), que es un ADN reticulado en el que un átomo de oxígeno en la posición 2' y un átomo de carbono en la posición 4' se reticulan a través de metileno y un ácido nucleico peptídico (PNA), en el que la cadena principal es un polímero que incluye unidades de N-(2-aminoetil)glicina, en lugar de unidades de desoxirribosa o ribosa, unidas a través de enlaces amido. El ARNip, ARNhc u oligonucleótido antisentido pueden incorporarse en vesículas tales como micelas y liposomas. Pueden usarse vesículas tales como micelas y liposomas, por ejemplo, que tienen un diámetro de partícula de 20 a 100 nm. Se sabe que las vesículas tales como micelas y liposomas son capaces de acumularse de manera eficaz en un tejido tumoral en virtud del efecto EPR (efecto de retención y permeabilidad mejoradas) para administrar el contenido al tejido tumoral. Tales vesículas pueden modificarse con un modificador de superficie tal como polietilenglicol. En una determinada realización de la presente invención, se proporciona el uso de un ARNip, ARNhc u oligonucleótido antisentido para un gen HEG1 en la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma. Además, en un determinado aspecto de la presente divulgación se proporciona un

método de tratamiento de mesotelioma, que comprende reducir la expresión de la proteína HEG1 en un sujeto que necesita dicho tratamiento del mesotelioma. En un determinado aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método de tratamiento de mesotelioma, que comprende administrar un agente supresor de la expresión (por ejemplo, un ARNip, ARNhc u oligonucleótido antisentido) para el gen HEG1 a un sujeto que necesita dicho tratamiento del mesotelioma.

En un determinado aspecto de la presente invención, el anticuerpo según la presente invención puede tener actividad de citotoxicidad tal como actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (actividad CCDA) y actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (actividad CDC). En este caso, el anticuerpo según la presente invención puede presentar actividad de citotoxicidad para las células de mesotelioma mediante la unión a la proteína HEG1 expresada en la superficie de la membrana de mesotelioma. Por tanto, en un determinado aspecto se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma o un agente para su uso en la terapia de mesotelioma, que contiene el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo como principio activo. El término "tratar" usado en la presente memoria descriptiva tiene un significado que incluye tratamiento terapéutico.

La composición farmacéutica o el agente que contiene el anticuerpo según la presente invención como principio activo puede formularse usando un método farmacéutico conocido. Por ejemplo, la composición o agente farmacéuticos según la presente invención puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente puede ser uno que pueda administrarse apropiadamente para proporcionar a un sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo según la presente invención como principio activo. En un determinado aspecto, la composición o agente farmacéuticos según la presente invención puede formularse en una inyección, y el excipiente para la inyección puede ser una disolución acuosa aséptica, por ejemplo, una disolución isotónica que contiene un tampón farmacéuticamente aceptable tal como la solución de Ringer, solución de Hanks y solución salina fisiológica, glucosa y un adyuvante adicional. Los ejemplos del adyuvante incluyen alcoholes tales como etanol, polialcoholes tales como polietilenglicol y tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 80, y estos adyuvantes pueden añadirse en la formulación. Puede usarse aceite de sésamo, aceite de coco y aceite de soja como un líquido oleoso para la inyección, y puede usarse benzoato de bencilo o alcohol bencílico como adyuvante. La composición o agente farmacéuticos según la presente invención puede administrarse por vía parenteral (por ejemplo, administrada por vía intravenosa o administrada por vía intratorácica) en forma de inyección.

La actividad CCDA o la actividad CDC de un anticuerpo puede medirse usando un método bien conocido por los expertos en la técnica. Para determinar la actividad CCDA, por ejemplo, se incuban células de mesotelioma y células efectoras que expresan un receptor Fc (por ejemplo, linfocitos citolíticos naturales o monocitos) en presencia del anticuerpo según la presente invención en condiciones fisiológicas, y se cuentan el número de células viables y/o células muertas de las células de mesotelioma. Para determinar la actividad CDC, por ejemplo, las células de mesotelioma se incuban con una disolución que contiene complementos (por ejemplo, suero humano) en presencia de un anticuerpo en condiciones fisiológicas y se cuentan el número de células viables y/o células muertas de las células de mesotelioma.

La actividad de citotoxicidad puede mejorarse usando cualquiera de diversos métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Un ejemplo conocido de tales métodos es un método para mejorar la unión entre un receptor Fc de una célula efectora y un anticuerpo con el uso de un anticuerpo en el que se delecta la fucosa como cadena de azúcar en la región Fc, un anticuerpo en el que biseccionando N-acetilglucosamina (GlcNAc) se une a una cadena de azúcar, o sustitución de aminoácidos en la región Fc para mejorar de ese modo la actividad de citotoxicidad, y cualquiera de tales anticuerpos modificados puede usarse como anticuerpo según la presente invención.

Un anticuerpo puede convertirse en un anticuerpo modificado genéticamente, por ejemplo, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano mediante el uso de un método bien conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, con el propósito de reducir la antigenicidad del propio anticuerpo en un humano. En la composición o agente farmacéuticos según la presente invención, el anticuerpo según la presente invención puede ser un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano. El anticuerpo puede ser un anticuerpo biespecífico.

En un determinado aspecto de la presente invención, se proporciona un conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una sonda de obtención de imágenes. Según la presente invención, el conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una sonda de obtención de imágenes puede usarse para el diagnóstico *in vitro* o el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma. Por consiguiente, la presente invención proporciona un agente o kit para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende un conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una sonda de obtención de imágenes. Además, la presente invención proporciona un agente o kit para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una sonda de obtención de imágenes. Los ejemplos de la sonda de obtención de imágenes disponible para el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma incluyen sondas fluorescentes de obtención de imágenes, potenciadores tales como agentes de contraste para obtención imágenes por resonancia magnética (IRM) (por ejemplo, iones paramagnéticos) y radionúclidos para la obtención de imágenes tales como

sondas de obtención de imágenes moleculares para PET.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, una proteína HEG1 que tiene una glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma o un fragmento de la misma, en la que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37 (en particular, un fragmento de la misma que comprende la secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35). Según la presente invención, puede usarse una proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma o el fragmento de la misma como marcador para detectar mesotelioma con alta sensibilidad y alta especificidad. Por consiguiente, en un determinado aspecto de la presente invención, se proporciona un marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que consiste en una proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma o el fragmento de la misma. La O-glicosilación de una proteína HEG1 obtenida de mesotelioma o el fragmento de la misma puede ser una O-glicosilación que tiene sialilación. Tal proteína HEG1 puede ser una proteína HEG1 obtenida de mesotelioma y que tiene una secuencia de aminoácidos con homología de secuencia del 80% o más, el 90% o más, el 95% o más, o el 98% o más, por ejemplo, con una secuencia de aminoácidos cualquiera seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37, o una variante de la misma obtenida de mesotelioma. La proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma o el fragmento de la misma pueden purificarse a partir de células de mesotelioma mediante el uso del anticuerpo según la presente invención (el anticuerpo según la presente invención que se une a una proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma). Debido a que la proteína HEG1 o el fragmento de la misma tiene ácido siálico y GlcNAc, también se contempla purificar la proteína HEG1 utilizando la afinidad de la proteína HEG1 por lectinas, que son capaces de unirse específicamente a ácido siálico o GlcNAc, (por ejemplo, WGA, que es específica de ácido siálico, o DSA, que es específica de GlcNAc, o una combinación de las mismas). La proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma o el fragmento de la misma (en particular, un fragmento de la misma que comprende la secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35) puede desnaturalizarse. El fragmento (en particular, el fragmento desnaturalizado) puede comprender una región alrededor de la secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35 en la proteína HEG1 que tiene glicosilación (por ejemplo, O-glicosilación) obtenida de mesotelioma.

Complejo y proteína de fusión de intelectina

La presente invención proporciona una proteína de fusión de intelectina con un fragmento Fab o un fragmento scFv del anticuerpo según la presente invención. Por ejemplo, en esta proteína de fusión la cadena pesada del fragmento Fab o el fragmento scFv y la intelectina se fusionan junto. Por ejemplo, se proporciona un complejo que comprende: una proteína de fusión de intelectina con una región V_H y un ligador (por ejemplo, una región CH1) del anticuerpo según la presente invención; y una cadena L del anticuerpo según la presente invención. Una proteína de fusión o complejo de proteínas de este tipo se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular, o proteína HEG1 en la membrana celular. La presente invención también proporciona una proteína de fusión del fragmento scFv del anticuerpo según la presente invención con intelectina. Una proteína de fusión o complejo de proteínas de este tipo comprende intelectina, y la intelectina se une específica y fuertemente a una estructura de diol. Por esta razón, la proteína de fusión o complejo de proteínas puede purificarse de una manera simple mediante el uso de una columna con una resina que tiene una estructura de diol expuesta (por ejemplo, una columna de filtración en gel que usa, por ejemplo, un gel que contiene un polisacárido (dextrano o agarosa) tratado con un agente de reticulación de epóxidos o un gel de sílice hidrofiliado a través de modificación con diol). Por ejemplo, la proteína de fusión o el complejo de proteínas puede purificarse usando una columna con perlas de diol-Sepharose mostradas en la tabla 5. Después de la purificación del complejo, la proteína de fusión puede producirse adicionalmente mediante el uso de una columna de afinidad que tiene un antígeno unido a la misma.

En un determinado aspecto de la presente invención, se proporciona (1) una proteína de fusión de una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, con intelectina, o (2) un complejo de proteínas que comprende la proteína de fusión descrita en (1) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16. El complejo de proteínas se une a la membrana celular de mesotelioma, una proteína de membrana en la membrana celular de mesotelioma, o proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma. En esta realización, por ejemplo, la región variable de cadena pesada y la intelectina pueden formar una proteína de fusión a través de la región CH1 o sin intervención de la región CH1, y preferiblemente la región variable de cadena pesada y la intelectina pueden formar una proteína de fusión a través de la región CH1. Las moléculas de esta proteína de fusión pueden unirse juntas a través de la porción de intelectina de cada molécula para formar un multímero (principalmente, un trímero) en condiciones fisiológicas. En la presente memoria descriptiva, el concepto de la proteína de fusión incluye monómeros y multímeros.

La proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención puede unirse a una proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma. Por consiguiente, la proteína de fusión o complejo de intelectina según la

presente invención puede usarse para detectar mesotelioma. Por tanto, la presente invención proporciona un agente para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que contiene la proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención. Un conjugado de la proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención con una sonda de obtención de imágenes puede usarse para la obtención de imágenes *in vivo* de mesotelioma. Por tanto, la presente invención proporciona un agente para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado de la proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención con una sonda de obtención de imágenes. Un conjugado de la proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención con el agente citotóxico definido anteriormente puede usarse para el tratamiento de mesotelioma. Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que contiene un conjugado de la proteína de fusión o complejo de intelectina según la presente invención con el agente citotóxico definido anteriormente.

Preparación del anticuerpo

Puede prepararse un anticuerpo mediante el uso de un método bien conocido por los expertos en la técnica. Específicamente, puede obtenerse un anticuerpo policlonal mediante la inmunización de un animal con un antígeno y un adyuvante y la extracción del plasma del animal inmunizado. Alternativamente, puede emplearse el siguiente procedimiento para obtener un hibridoma que produzca un anticuerpo deseado: se inmuniza un animal con un antígeno y un adyuvante; se obtiene un linfocito B del animal inmunizado; y se somete el linfocito B a fusión celular con un mieloma para formar un hibridoma, que puede clonarse adicionalmente. En el procedimiento de inmunización, un animal puede inmunizarse con células obtenidas permitiendo que una línea celular de mesotelioma (por ejemplo, células ACC-MESO4) exprese a la fuerza la proteína HEG1. En este caso, el animal inmunizado puede producir un anticuerpo contra la proteína HEG1 porque la proteína HEG1 está expuesta en la superficie celular. Alternativamente, un animal puede inmunizarse con proteína HEG1 purificada a partir de células que expresan proteína HEG1, preferiblemente de una línea celular de mesotelioma. Alternativamente, en el procedimiento de inmunización, puede emplearse el siguiente procedimiento: se permite que una línea celular de mesotelioma (por ejemplo, células ACC-MESO4) exprese a la fuerza una forma solubilizada de proteína HEG1 (por ejemplo, el dominio extracelular); la proteína HEG1 solubilizada se obtiene del sobrenadante del cultivo; y se inmuniza un animal con la proteína HEG1 solubilizada. Según la presente invención, también tal proteína HEG1 solubilizada tiene glicosilación, y la glicosilación es similar a la modificación de la proteína HEG1 en la membrana celular de mesotelioma.

Puede prepararse un anticuerpo quimérico usando un método bien conocido en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un anticuerpo quimérico mediante la sustitución de las regiones constantes de un anticuerpo por las regiones constantes de un anticuerpo humano. Por ejemplo, un anticuerpo humanizado comprende regiones determinantes de complementariedad (CDR) derivadas de un animal no humano y regiones de entramado derivadas de un anticuerpo humano y regiones constantes derivadas de un anticuerpo humano. Por ejemplo, puede obtenerse un anticuerpo humanizado mediante el trasplante de las CDR a un anticuerpo humano. Por ejemplo, puede obtenerse un anticuerpo humano mediante la inmunización de un ratón modificado genéticamente que produce un anticuerpo humano con un antígeno. Un anticuerpo biespecífico es un anticuerpo capaz de unirse a dos epítopos o antígenos diferentes, y puede prepararse usando un método bien conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un anticuerpo biespecífico usando un método de fusión adicional de células que producen dos anticuerpos diferentes para preparar un hibridoma híbrido, o un método en el que una región V_H y una región V_L se expresan en una cadena polipeptídica a través de un ligador corto que no permite el emparejamiento entre las dos regiones, y se permite que la cadena polipeptídica forme un complejo con otra cadena polipeptídica que comprende una región V_H y una región V_L complementarias capaces de emparejarse con la región V_H y la región V_L anteriores.

Puede obtenerse un anticuerpo que compite con un determinado anticuerpo por unirse a un antígeno, por ejemplo, mediante un ensayo de competencia bien conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo de competencia, si un anticuerpo puede bloquear al menos el 20%, preferiblemente del 20 al 50%, más preferiblemente al menos el 50% de la unión de un anticuerpo de interés, entonces el anticuerpo puede determinarse como un anticuerpo que compite por unión al mismo antígeno. El anticuerpo competidor puede confirmarse mediante un ensayo de bloqueo cruzado, preferiblemente mediante un ELISA competitivo. En un ensayo de bloqueo cruzado, por ejemplo, se recubre una placa de microvaloración con un antígeno, y se le añade una entidad de un anticuerpo competidor candidato y se incuba para formar la unión entre el antígeno y el anticuerpo candidato. Después de esto, se marca un anticuerpo de interés y se añade adicionalmente al pocillo y se incuba, y el pocillo se lava y se cuantifica la tasa de unión del anticuerpo de interés. De ese modo, se puede determinar la presencia o ausencia de la competencia de los anticuerpos. Si hay competencia, una cantidad menor de la etiqueta permanecerá en el pocillo.

La presente divulgación proporciona, en otro aspecto, un método de diagnóstico de mesotelioma en un paciente que tiene mesotelioma o un sujeto en riesgo de tener mesotelioma mediante el uso de anticuerpo que se une a la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Además, la presente divulgación proporciona un método preliminar (por ejemplo, un método industrial) para el diagnóstico de mesotelioma en un paciente que tiene mesotelioma o un sujeto en riesgo de tener mesotelioma mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Además, la presente divulgación proporciona un método de detección de una célula de mesotelioma en un paciente

que tiene mesotelioma o un sujeto en riesgo de tener mesotelioma mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En estas realizaciones, un médico realiza el diagnóstico de mesotelioma, y la presente invención proporciona al médico información básica para el diagnóstico como método para el diagnóstico por el médico.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, un agente o kit para su uso en el diagnóstico de mesotelioma en un paciente que tiene mesotelioma o un sujeto en riesgo de tener mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. El kit para su uso en el diagnóstico puede comprender una instrucción para detectar mesotelioma mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En una determinada realización, el agente o kit para su uso en el diagnóstico puede comprender cualquiera de los anticuerpos según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Tal como se describe a continuación, el agente o kit para su uso en el diagnóstico según la presente invención puede usarse para detectar mesotelioma.

Detección de mesotelioma

La presente invención proporciona un método de diagnóstico de mesotelioma, un método de detección de mesotelioma, un método para detectar mesotelioma, y un método de detección de mesotelioma para ayudar en el diagnóstico de mesotelioma por un médico, en el que cada método comprende poner en contacto el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una muestra separada de un organismo vivo.

Para la detección de mesotelioma según la presente invención, el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se pone en contacto con una muestra separada de un organismo vivo. En el caso de que se use una muestra separada de un organismo vivo, tal como células, un tejido o una sección de tejido, la reacción de anticuerpos puede detectarse usando un método bien conocido por los expertos en la técnica (por ejemplo, un método de tinción inmunohistológica). Si luego se observa una reacción de anticuerpos (por ejemplo, en el caso de un resultado positivo), es probable que el sujeto del que se deriva la muestra se vea afectado por mesotelioma. Si el resultado de una reacción de anticuerpos es positivo puede determinarse según un método de puntuación de Allred (véase Allred DC *et al.*, Mod Pathol, 11: 155-168, 1998). Por ejemplo, en el método de puntuación de Allred, se calcula una puntuación total a partir de la siguiente ecuación:

Puntuación total (TS) = puntuación de proporción (PS) + puntuación de intensidad (IS)

Si la puntuación total es de 3 o más, entonces puede determinarse que el resultado para la reacción es positivo. PS e IS pueden determinarse a partir de las siguientes tablas de puntuación.

Tablas de puntuación para el método de puntuación de Allred

Puntuación de proporción, PS

0: sin tinción

1: una proporción de tinción de menos del 1%

2: una proporción de tinción del 1% o más y menos del 10%

3: una proporción de tinción del 10% o más y menos de 1/3

4: una proporción de tinción de 1/3 o más y menos de 2/3

5: una proporción de tinción de 2/3 o más

Puntuación de intensidad, IS

0: negativa

1: tinción débil

2: tinción intermedia

3: tinción fuerte

En un determinado aspecto de la presente invención, la detección de mesotelioma comprende:

poner en contacto el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo con una muestra obtenida de un sujeto que se sospecha que tiene mesotelioma; y

detectar la presencia de proteína HEG1 (preferiblemente, un dominio extracelular de proteína HEG1) en la muestra mediante el uso del anticuerpo según la presente invención. En un aspecto preferido la proteína HEG1 que va a detectarse en la detección de mesotelioma es HEG1 que tiene glicosilación, más preferiblemente proteína HEG1 que tiene O-glicosilación, e incluso más preferiblemente proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma. La detección de mesotelioma puede comprender adicionalmente determinar si el mesotelioma se detecta mediante el uso de una tasa de tinción y/o intensidad de tinción como índices o índice. En un determinado aspecto la detección de mesotelioma puede comprender determinar si el mesotelioma se detecta según el método de puntuación de Allred. En un determinado aspecto la detección de mesotelioma puede comprender determinar que se detecta mesotelioma si una puntuación total (TS) según el método de puntuación de Allred es de 2 o más, preferiblemente 3 o más.

La detección de mesotelioma en la presente invención puede ser tal que la presencia de proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma se detecta en una muestra mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma de una manera dependiente de la glicosilación, en la que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37. La detección de mesotelioma en la presente invención puede ser tal que la presencia de proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma se detecta en una muestra mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma, en la que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

En un determinado aspecto de la presente invención, en el caso de que se use un tejido o una sección de tejido como muestra, una proteína antigénica o una parte de la misma puede detectarse mediante tinción inmunohistológica con el anticuerpo según la presente invención.

En el método de diagnóstico de mesotelioma, método de detección de mesotelioma, método para detectar mesotelioma o método de detección de mesotelioma para ayudar al diagnóstico de mesotelioma por un médico, puede determinarse que el mesotelioma se detecta en un sujeto si un antígeno reconocido por el anticuerpo según la presente invención está contenido en la muestra.

En la presente invención, cualquier mesotelioma epitelial, mesotelioma bifásico, mesotelioma sarcomatoide y mesotelioma desmoplásico puede detectarse mediante el uso del anticuerpo según la presente invención. Por tanto, el mesotelioma que va a detectarse en la presente invención es al menos un mesotelioma seleccionado del grupo que consiste en mesotelioma epitelial, mesotelioma bifásico, mesotelioma sarcomatoide y mesotelioma desmoplásico. Aunque los métodos convencionales adolecen de dificultades en la detección del mesotelioma sarcomatoide, en particular, el uso del anticuerpo según la presente invención permite la detección del mesotelioma sarcomatoide. Por tanto, el mesotelioma que va a detectarse en la presente invención puede ser un mesotelioma sarcomatoide.

La presente invención permite el diagnóstico diferencial para determinar si un sujeto sospechoso de tener mesotelioma (en particular, mesotelioma epitelial) o adenocarcinoma de pulmón realmente tiene mesotelioma (en particular, mesotelioma epitelial) o adenocarcinoma de pulmón. Por tanto, la detección del mesotelioma según la presente invención puede realizarse para un sujeto que se sospecha que tiene mesotelioma (en particular, mesotelioma epitelial) o adenocarcinoma de pulmón. Además, la presente invención permite el diagnóstico diferencial entre mesotelioma y otros carcinomas. Por tanto, la detección de mesotelioma según la presente divulgación puede realizarse en un sujeto que se sospecha que tiene mesotelioma u otro carcinoma.

En la presente invención, puede usarse un conjugado de una sonda de obtención de imágenes con el anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una proteína de fusión o complejo del fragmento de anticuerpo definido anteriormente según la presente invención con intelectina en la detección de mesotelioma, en lugar del anticuerpo según la presente invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo. La proteína de fusión o complejo del fragmento de anticuerpo definido anteriormente según la presente invención con intelectina puede estar en forma de un conjugado con una sonda de obtención de imágenes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de anticuerpo específico de mesotelioma

Se cultivaron las líneas celulares derivadas del mesotelioma pleural maligno humano ACC-MESO1 (RCB2292, RIKEN Cell Bank) y ACC-MESO4 (RCB2293, RIKEN Cell Bank) en RPMI 1640 que contenía FCS al 10% en placas de 10 cm a 37°C hasta alcanzar confluencia. Se recogieron las células de las dos placas de células con un raspador para cada línea celular y se lavaron con PBS tres veces. Se mezclaron y dividieron las células en cuartos, y cada uno de ellos se centrifugó para producir un precipitado de células, que se almacenó a -80°C. La masa de células para cada línea celular fue de aproximadamente 10 mg por precipitado de células.

Se suspendió el precipitado de células almacenado bajo congelación en 100 µl de PBS y se mezcló con 100 µl de AddaVax (InvivoGen). se administró todo el resultante por vía intraperitoneal a ratones Balb/c de seis semanas (hembras), y se administró repetidamente el precipitado de células almacenado bajo congelación a cada uno de los

ratones de la misma manera cada dos semanas. Después de tres inmunizaciones en total, se extrajo una gota de sangre de la vena de la cola y se obtuvo el suero de la misma. Se preparó una sección delgada a partir de (Sato Y *et al.* Soy J Pathol 125: 431-435 (1986)) precipitados de células ACC-MESO1 y ACC-MESO4 fijados con AMeX, con los que se realizó inmunotinción para determinar si se produjo un anticuerpo para células de mesotelioma. Se inmunizaron de nuevo los ratones con altos títulos de anticuerpos con el precipitado de células tal como se describió anteriormente, y después de 1 semana se extirpó de manera aséptica el bazo.

Se trituró el bazo en una malla de acero inoxidable y se dispersaron los linfocitos en 10 ml de RPMI 1640. Después de separar grandes masas de células mediante pipeteo, se transfirió la dispersión a un tubo de centrifuga de 15 ml y se dejó reposar durante 3 minutos. Se transfirió la suspensión de células a otro tubo de centrifuga con cuidado de no succionar un gran agregado, y se lavaron las células dos veces con RPMI 1640 y se contó el número de células.

Se mezclaron juntos linfocitos ($6,75 \times 10^7$ células) y células de mieloma (PAI) ($5,25 \times 10^6$ células) cultivadas de antemano y se lavaron dos veces con RPMI 1640, y luego se realizó una operación de fusión celular. En la fusión celular, se usó PEG1500 (Roche Diagnostics K.K.) según un protocolo adjunto al producto. Después de la fusión, se suspendieron las células en RPMI 1640 (76 ml) que contenía FCS al 15%, BM Condimed H1 (Roche Diagnostics KK) al 10% y $1 \times$ HAT (Thermo Fisher Scientific, Inc.), y se sembraron en cuatro placas de 96 pocillos en un volumen de 200 μ l por pocillo (aproximadamente $1,9 \times 10^5$ células/pocillo). Después de cultivar a 37°C durante 3 días, se retiraron aproximadamente 100 μ l del sobrenadante del cultivo y se añadieron 100 μ l de la disolución de cultivo HAT descrita anteriormente para el intercambio de medio. El día 5 después de la fusión, se retiraron aproximadamente 100 μ l del sobrenadante del cultivo y se añadió RPMI 1640 que contenía FCS al 15%, BM Condimed H1 al 10% y $1 \times$ HT (Thermo Fisher Scientific, Inc.) para el intercambio de medio, y se seleccionaron los pocillos con un diámetro de colonia de 5 mm o más después del día 7.

Para la selección, se realizó la inmunotinción con secciones delgadas preparadas a partir de precipitados de células ACC-MESO1 y ACC-MESO4 fijadas con AMeX. Se bloquearon las secciones delgadas con caseína al 0,5% durante 10 minutos y se hicieron reaccionar con 100 μ l de un sobrenadante de cultivo para un hibridoma como anticuerpo primario durante 2 horas. Se lavaron las secciones delgadas con PBS y luego se hicieron reaccionar con los kits EnVision + (Dako Japan Ltd.) como un anticuerpo secundario durante 30 minutos y se dejaron desarrollar color usando DAB. Se realizó una selección de 384 pocillos y se obtuvieron 93 clones como clones positivos para la inmunotinción. Se realizó una selección secundaria para escoger clones no reactivos con una sección delgada preparada a partir de un precipitado de células A549 fijadas con AMeX, y se realizó una selección terciaria para seleccionar clones reactivos con una sección de tejido de mesotelioma fijado con formalina. Finalmente, se obtuvo una pluralidad de clones casi no reactivos con secciones de tejido de cánceres fijadas con formalina, excepto mesotelioma (SKM9-2 y SKM10-2).

Ejemplo 2: detección de mesotelioma con anticuerpo monoclonal obtenido

Se tiñeron diversos tipos de mesotelioma con un anticuerpo monoclonal producido a partir del SKM9-2 obtenido en la selección anterior.

Se incrustaron en parafina precipitados de células fijados con AMeX o tejidos fijados con formalina para preparar secciones delgadas. Cada una de las secciones se fijó a un portaobjetos de microscopio y se sometió a desparafinización y deshidratación con xileno y etanol, seguido de la activación de un antígeno en diferentes condiciones. Se trató cada sección con peróxido de hidrógeno al 3% durante 5 minutos para desactivar la peroxidasa endógena, y luego se lavó con PBS y se bloqueó con caseína al 0,5% durante 10 minutos. Después de que se añadieron 100 μ l de una disolución que contenía un anticuerpo primario a cada sección y se trató a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó la sección con PBS y se dejó que desarrollara color mediante el uso de Histofine Simple Stain MAX-PO (Multi) (NICHIREI BIOSCIENCE INC.), el kit universal Ventana ultraView DAB (Roche Diagnostics KK) o los kits EnVision+. Se tiñó cada sección con hematoxilina y luego se deshidrató y se encapsuló con Malinol (MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD.) para observar al microscopio. Las condiciones para la activación de un antígeno fueron las siguientes: a 98°C durante 40 minutos para calretinina, mesotelina y el antígeno SKM9-2; y a 95°C durante 64 minutos para la citoqueratina 5/6 (CK5/6), la podoplanina y el producto génico del tumor de Wilms 1 (WT-1). Se usaron las siguientes disoluciones de activación: tampón Tris 10 mM (pH 9,0) que contenía tetraacetato de etilendiamina (EDTA) 1 mM para calretinina, CK5/6 y podoplanina; y tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contiene Tween-20 al 0,1% para WT-1, mesotelina y el antígeno SKM9-2. Se usaron los siguientes anticuerpos primarios: un anticuerpo policlonal de conejo anti-calretinina (PAD: DC8) (Life Technologies Japan Ltd., Tokio, Japón) para calretinina; un anticuerpo monoclonal de ratón anti-citoqueratina 5,6 (D5/16B4) (NICHIREI BIOSCIENCE INC.) para CK5/6; un anticuerpo monoclonal de ratón anti-mesotelina humana (5B2) (Leica Microsystems, Inc., Bannockburn, IL) para mesotelina; un anticuerpo monoclonal de ratón anti-podoplanina (D2-40) (Roche Diagnostics K.K.) para podoplanina; y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-WT-1 humano (6F-H2) (Roche Diagnostics K.K.) para WT-1.

Las imágenes de tinción representativas del mesotelioma fueron las que se muestran en las figuras 1A y 1B. El mesotelioma epitelial (figura 1A) y el mesotelioma sarcomatoide (figura 1B) se tiñeron con éxito con el anticuerpo SKM9-2. Tal como se muestra en la tabla 1, el anticuerpo SKM9-2 logró detectar el mesotelioma con una sensibilidad más alta que cualquier otro anticuerpo. A continuación en el presente documento, los casos en los que la fracción de

células con puntuaciones de 1 o más determinadas según el método de puntuación de Allred era del 10% o más en la célula se determinaron como positivas.

[Tabla 1]

Tabla 1: detección de mesotelioma con anticuerpo SKM9-2

Tipo de mesotelioma	Anticuerpo SKM9-2	Calretinina	CK5/6	Podoplanina	WT-1	Mesotelina
Epitelial	62/66	52/60	57/66	56/66	60/66	53/60
Sarcomatoide	7/9	2/9	3/9	4/9	7/9	2/9
Bifásico	12/13	10/11	11/13	10/13	11/13	8/11
Desmoplástico	3/4	0/4	0/4	2/4	1/4	0/4
Sensibilidad (%)	91,3	76,2	77,2	78,3	85,9	75,0

Tal como se describió anteriormente, se reveló que el anticuerpo SKM9-2 permite la detección de cada tipo de mesotelioma con una alta sensibilidad. Además, el mesotelioma papilar bien diferenciado (WDPM), que es un mesotelioma benigno o menos maligno, se tiñó con éxito con el anticuerpo SKM9-2 (uno en un caso).

Posteriormente, las características de detección del anticuerpo SKM9-2 para otros carcinomas se compararon con las de otros anticuerpos para confirmar la especificidad de detección del mesotelioma. En esta medición, se midió la especificidad de detección de cada anticuerpo para varios carcinomas: carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de células renales y carcinoma urotelial, que tienen más probabilidades de presentar problemas en el diagnóstico diferencial de mesotelioma, tal como "otros carcinomas"; carcinosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST), sarcoma de Ewing, sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS), tumor fibroso solitario, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), angiosarcoma, hemangioendotelio epitelioide, angiosarcoma epitelioide y sarcoma sinovial bifásico como "sarcoma de tejido blando"; y condrosarcoma y osteosarcoma como "sarcoma óseo". Los resultados fueron los que se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2: especificidad de mesotelioma del anticuerpo SKM9-2 en comparación con anticuerpos para otros marcadores como antígenos

	Anticuerpo SKM9-2	Calretinina	CK5/6	Podoplanina	WT-1	Mesotelina
Carcinoma de pulmón	0/98	23/98	41/98	13/98	0/98	44/98
Otros carcinomas	1/60	5/60	24/60	7/60	4/60	7/60
Sarcoma de tejido blando	2/132	27/132	22/132	34/132	7/132	9/132
Sarcoma de hueso	0/20	0/20	0/19	12/20	0/17	0/20
Especificidad (%)	99,0	82,3	71,8	78,7	96,4	80,6

Tal como se muestra en la tabla 2, se reveló que el anticuerpo SKM9-2 tiene una alta especificidad para el mesotelioma y permite el diagnóstico diferencial entre el mesotelioma y otros tipos de tumores o cáncer con una alta precisión. Además, hubo muy pocos casos en los que el anticuerpo SKM9-2 reconoció tejidos sanos. Sólo hubo tres casos en los que se obtuvo un resultado positivo con el anticuerpo SKM9-2: carcinoma urotelial (1/10), leiomyosarcoma (1/10) y hemangioendotelio epitelioide (1/6).

El anticuerpo calretinina, el anticuerpo citoqueratina 5/6, el anticuerpo mesotelina y el anticuerpo WT-1, que se conocen como anticuerpos convencionales para el diagnóstico de mesotelioma, permiten la detección del mesotelioma epitelial con una alta sensibilidad. Sin embargo, tal como resulta evidente a partir de la tabla 2, estos anticuerpos no son necesariamente superiores en especificidad y se sabe que tienen dificultades en el diagnóstico diferencial entre el adenocarcinoma de pulmón y el mesotelioma epitelial y la detección del mesotelioma sarcomatoide. Además, se observan expresiones de calretinina y WT-1 en el citoplasma de diversos tejidos sanos y tejidos de carcinomas, lo que conduce a un riesgo de confundirse con una imagen de localización nuclear característica del mesotelioma. A partir de este punto, la calretinina y WT-1 no son marcadores fáciles de usar y que permitan un fácil diagnóstico diferencial. Por el contrario, el anticuerpo SKM9-2 fue superior a los anticuerpos convencionales porque permite un diagnóstico diferencial más sencillo del mesotelioma según el resultado sea positivo o negativo y permite además la detección tanto del mesotelioma epitelial como del mesotelioma sarcomatoide. Además, el anticuerpo SKM9-2 logró el diagnóstico diferencial entre mesotelioma y otros cánceres.

Además, se examinó la reactividad del anticuerpo SKM9-2 con tejidos normales mediante tinción inmunohistológica. La inmunotinción se realizó usando el anticuerpo SKM9-2 para tejidos sanos sin ninguna lesión aparente. Los resultados fueron los que se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Órgano	Número de casos positivos/número de muestras	Órgano	Número de casos positivos/número de muestras
Esófago	0/2	Tiroides	0/5
Estómago	0/3	Cerebro	0/29
Duodeno	0/2	Ganglio linfático	0/4
Intestino grueso	0/6	Glándula mamaria	0/5
Hígado	0/8	Ovario	0/4
Páncreas	0/10	Testículo	1/5
Vesícula biliar	0/5	Próstata	0/10
Riñón	0/10	Músculo	0/4
Vejiga y uréter	0/5	Miocardio	0/12
Pleura	0/5	Vaso sanguíneo	*5/8
Peritoneo	0/2	Bronquio	0/12
Serosa testicular	0/1	Pulmón	0/23
Pericardio	1/1		

* Algunas células fueron positivas

Tal como se muestra en la tabla 3, aunque se encontró una imagen positiva para las células mesoteliales pericárdicas y las células endoteliales vasculares, la mayoría de los tejidos fueron negativos. En un caso del testículo, el túbulo seminífero fue positivo. Se obtuvieron resultados negativos para las células mesoteliales normales distintas de las células mesoteliales pericárdicas, lo que sugiere que el anticuerpo SKM9-2 tiene una capacidad superior para discriminar entre células de mesotelioma y tejidos normales. Además, la mayoría de las células endoteliales vasculares eran células negativas y las células positivas representaban sólo una pequeña fracción de las células.

Estos resultados sugieren que el antígeno reconocido por el anticuerpo SKM9-2 puede servir como un marcador extremadamente útil para el diagnóstico de mesotelioma.

Ejemplo 3: análisis de hibridoma obtenido

Ahora que se confirmó que en los ejemplos 1 y 2 se obtuvo un anticuerpo monoclonal que tiene alta especificidad para las células de mesotelioma, se realizaron la identificación del antígeno para el anticuerpo SKM9-2 y un análisis adicional de las propiedades de reconocimiento del antígeno del anticuerpo.

(1) Purificación de antígeno para el anticuerpo SKM9-2

Se cultivó una cantidad masiva de ACC-MESO4 y se realizó la purificación de un antígeno del lisado celular. Se solubilizaron células de 240 placas de 10 cm con tampón Tris 50 mM (pH 8,0) que contenía Triton X-100 al 1%, CHAPS al 1%, EDTA 1 mM, NaCl 50 mM e inhibidor de proteasa (Complete, Roche Life Science), y luego se centrifugaron. Se dializó el sobrenadante resultante con tampón acetato 20 mM (pH 5,0) a 4°C durante 18 horas para producir un precipitado ácido. Se extrajo el precipitado con tampón Tris 20 mM (pH 7,2) que contenía Tween 20 al 0,1% y NaCl 150 mM y se centrifugó, y se concentró el sobrenadante resultante usando un Amicon Ultra-15, 100 kDa (Merck Millipore) y se sometió a intercambio de disolución con tampón Tris 20 mM (pH 8,0) que contiene clorhidrato de guanidina 6 M. A la disolución concentrada, se le añadió clorhidrato de tris (2-carboxietil)fosfina con una concentración final de 10 mM, y se calentó el resultante a 60°C durante 30 minutos, y luego se le añadió yodoacetamida con una concentración final de 40 mM, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se sometió la disolución de reacción a cromatografía de filtración en gel (Superose 6 Increase 10/300 GL (GE Healthcare)) en tampón Tris 20 mM (pH 8,0) que contenía clorhidrato de guanidina 6 M y Tween 20 al 0,05%, y se recogieron fracciones positivas para transferencia puntual. Se dializó la muestra con tampón fosfato 25 mM (pH 7,0) que contenía urea 4 M y Tween 20 al 0,05% a temperatura ambiente durante la noche, y se aplicó a un Mono Q 5/50 GL (GE Healthcare). Se lavó la columna con tampón fosfato 25 mM (pH 7,0) que contenía urea 4 M y Tween 20 al 0,05%, y luego se realizó la elución con un gradiente de concentración de sal de NaCl de 0 a 1 M. Se recogieron fracciones fuertemente positivas para

transferencia puntual, y se dializaron con tampón fosfato 25 mM (pH 7,2) que contenía NaCl 150 mM y Tween 20 al 0,05% a temperatura ambiente durante la noche, y se aplicaron a 1 ml de WGA-Sepharose (J-OIL MILLS, Inc.). Después de lavar con tampón, se realizó la elución con tampón fosfato 25 mM (pH 7,2) que contenía N-acetilglucosamina 0,2 M, NaCl 150 mM y Tween 20 al 0,05%, y se concentró el eluyente con un Centricon (YM-30) (Millipore). Se realizó cromatografía de filtración en gel (Superose 6 Increase 10/300 GL (GE Healthcare)) en tampón fosfato 25 mM (pH 7,2) que contenía GdnHCl 3 M y CHAPS al 0,5%, y se dializaron las fracciones fuertemente positivas para transferencia puntual con NH_4HCO_3 20 mM que contiene CHAPS al 0,5% a temperatura ambiente durante la noche para producir un antígeno purificado.

Se realizó la transferencia puntual tal como sigue. Se empapó una membrana de PVDF (Immobilon-P, Merck Millipore) en metanol, y luego se lavó y se impregnó con agua pura. Se colocó la membrana de PVDF hidrofílica sobre un papel de filtro que contenía agua para evitar la inclusión de aire, se eliminó el exceso de humedad y se empapó con de 1 a 5 μl de la muestra en puntos alimentados por una micropipeta. Después de secar la membrana a temperatura ambiente durante la noche, se hidrofílicó la membrana de nuevo con metanol y agua pura y se bloqueó con tampón Tris 20 mM (pH 7,4) que contenía leche desnatada al 5%, Tween 20 al 0,1% y NaCl 150 mM (tampón de bloqueo) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se hizo reaccionar la membrana con líquido ascítico de ratón que contenía el hibridoma SKM9-2 diluido 1.000 veces con el tampón de bloqueo, como anticuerpo primario, a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se lavó con tampón Tris 20 mM (pH 7,4) que contenía Tween 20 al 0,1% y NaCl 150 mM (TBST). Se hizo reaccionar la membrana con anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante (Jackson ImmunoResearch Inc.) diluido 30.000 veces con el tampón de bloqueo a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con TBST y luego se dejó que desarrollara color usando el reactivo ECL prime (GE Healthcare) para su detección.

Se confirmó el antígeno purificado mediante inmunotransferencia de tipo Western. Se separó la muestra con SDS-PAGE al 6% o con geles prefabricados Mini-PROTEAN TGX al 4-15% (Bio-Rad Laboratories, Inc.) y se transfirió a una membrana de PVDF usando un aparato de transferencia submarina con tampón CAPS 10 mM (pH 10,5) que contiene SDS al 0,01%. Se bloqueó la membrana después de la transferencia de la misma manera que en la transferencia puntual, se sometió a reacción de anticuerpos y se dejó que desarrollara color usando el reactivo ECL prime (GE Healthcare) para la detección. Después de dejar que desarrollara color, se lavó la membrana con tampón Tris 20 mM (pH 8,0) que contenía clorhidrato de guanidina 6 M, Tween 20 al 0,1% y 2-mercaptoetanol al 1% a temperatura ambiente durante 15 minutos y se lavó minuciosamente con agua pura y, a continuación, se volvió a realizar la operación de bloqueo. Como anticuerpo de control, se usó un anticuerpo monoclonal anti- β -actina de ratón (Sigma-Aldrich Japan) diluido 5.000 veces y se realizaron las mismas operaciones para la detección.

Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 2. Cuando se realizó la tinción con CBB según un método convencional, se detectó una banda en una posición correspondiente a aproximadamente 400 kDa, tal como se muestra en la figura 2, y esta banda fue reconocida por el anticuerpo SKM9-2 en inmunotransferencia de tipo Western. Este resultado demuestra que el antígeno para el anticuerpo SKM9-2 se purificó con éxito mediante las operaciones anteriores.

(2) Identificación del antígeno SKM9-2 (HEG1)

Se cortó la banda que presentaba aproximadamente 400 kDa en la tinción con CBB y se trató con peptidasa, y luego se sometió a espectrometría de masas (nano-CL EM/EM) para identificar una proteína candidata a través de la búsqueda Mascot. Como resultado, se obtuvo el homólogo 1 de proteína HEG (HEG1) como proteína candidata.

Sin embargo, el peso molecular estimado de la proteína HEG1 (aproximadamente 150 kDa) era inconsecuente con el peso molecular del antígeno para el anticuerpo SKM9-2 estimado por SDS-PAGE en el ejemplo mencionado anteriormente, que era aproximadamente 400 kDa. Teniendo esto en cuenta, se realizó el siguiente experimento para determinar si el anticuerpo SKM9-2 es capaz de reconocer la proteína HEG1.

En primer lugar, se realizó un análisis de inmunotransferencia de tipo Western para ver si una banda reconocida por el anticuerpo SKM9-2 se debilitaría mediante la supresión de la expresión de HEG1. Además, se confirmó si el anticuerpo SKM9-2 es capaz de detectar HEG1 soluble recombinante producida en ACC-MESO4 mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western.

Se prepararon los siguientes tres tipos de ARNip para HEG1 humana (H1097, H2674, H3671) y se realizó la supresión de la expresión de HEG1.

hebra sentido de H1097: GAUCUUUGACGGUCAGUCUGG (SEQ ID NO: 23)

hebra antisentido de H1097: AGACUGACCGUCAAGAUCGC (SEQ ID NO: 24)

hebra sentido de H2674: CCUAUAGCCGUACAGACUACA (SEQ ID NO: 25)

hebra antisentido de H2674: UAGUCUGUACGGCUAUAGGGC (SEQ ID NO: 26)

hebra sentido de H3671: GCAAGUCGGGAUACUUUCAGU (SEQ ID NO: 27)

hebra antisentido de H3671: UGAAAGUAUCCCGACUUGCAC (SEQ ID NO: 28)

Como control negativo, se usó el control Mission Negative SIC-001, secuencias confidenciales (Sigma-Aldrich Japan K.K.).

El procedimiento específico fue tal como sigue. Se transfectó cada ARNip en ACC-MESO4 usando Lipofectamine 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Se cultivaron las células durante 72 horas y después de esto se lavaron con PBS y se añadieron a lo mismo 25 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ de tampón Tris 20 mM (pH 8,0) que contenía SDS al 1% y nucleasa benzonasa 125 mU/ml (Merck Millipore) y se dejó reposar el resultante en hielo durante 5 minutos y se recogió el lisado. Se centrifugó el lisado para obtener un sobrenadante como muestra, que se separó mediante SDS-PAGE al 6% y luego se sometió a inmunotransferencia de tipo Western. Además, la supresión de la expresión se realizó usando un lentivirus que expresaba ARNhc para HEG1 humana. Se obtuvieron partículas lentivirales (sc-78365-V) para su uso de Santa Cruz Biotechnology, Inc., y se infectó ACC-MESO4 con ellas según el protocolo del producto. Después de 48 horas, se inició la selección del fármaco con 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puomicina, y las células que sobrevivieron y proliferaron hasta el día 10 se usaron como células que expresaban ARNhc de manera estable. Las operaciones realizadas después de la solubilización fueron las mismas que las del tratamiento con ARNip. Como control negativo, se usaron partículas lentivirales de control cop GFP (sc-108084, producidas por Santa Cruz Biotechnology, Inc.).

Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 3. Cuando se suprimió la expresión de HEG1 en células de mesotelioma con tres tipos de ARNip, la reactividad del anticuerpo SKM9-2 con la banda reconocida por el anticuerpo SKM9-2 disminuyó para cualquier tipo de ARNip. La reactividad del anticuerpo SKM9-2 disminuyó de manera similar cuando se expresó ARNhc para HEG1 con el uso de partículas lentivirales disponibles comercialmente. Estos resultados sugieren que el anticuerpo SKM9-2 reconoce la proteína HEG1.

Se clonaron ADNc de HEG1 (SEQ ID NO: 32 y 34) a partir de ACC-MESO4, y se conectaron una etiqueta FLAG y una etiqueta His a una secuencia de bases correspondiente a una región extracelular en la secuencia de bases expuesta en SEQ ID NO: 32 (posición 1 a posición 4059 de SEQ ID NO: 32) para producir un gen (SEQ ID NO: 17), que se insertó entre un sitio XhoI y un sitio NotI de pcDNA3.1 (-) (Thermo Fisher Scientific, Inc.) para preparar un plásmido de expresión de HEG1 soluble recombinante. Se transfectó el plásmido en ACC-MESO4 usando reactivo Lipofectamine LTX con reactivo PLUS (Thermo Fisher Scientific, Inc.), y se realizó la selección de fármacos usando 750 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Geneticin (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Después de 2 semanas, se recogieron las células supervivientes y en proliferación, que se usaron como células que expresan de manera estable HEG1 soluble recombinante. Se añadió el sobrenadante del cultivo para las células en un volumen de 40 ml a HisTrap excel (1 ml) (GE Healthcare) y se sometió el resultante a elución con tampón fosfato 25 mM (pH 7,2) que contenía imidazol 10 mM y NaCl 0,5 M con un gradiente de concentración de imidazol de 10 a 500 mM a través de una columna lavada previamente con el mismo tampón. Se recogieron las fracciones positivas para la unión con el anticuerpo SKM9-2 en la transferencia puntual, se concentraron usando un Amicon Ultra-15, 100 kDa (Merck Millipore) y se sometieron a intercambio de disolución con tampón Tris 20 mM (pH 8,0) que contenía EDTA 10 mM y clorhidrato de guanidina 6 M seguido de intercambio de disolución con tampón fosfato 25 mM (pH 7,2) que contiene Tween 20 al 0,1% para preparar HEG1 soluble recombinante parcialmente purificada. La HEG1 soluble recombinante tenía un peso molecular comparable al del antígeno SKM9-2 y reconocido por el anticuerpo SKM9-2 (figura 3). Estos resultados sugieren que cuando se produce en el mesotelioma, la proteína HEG1 sufre una modificación postraduccional o similar y el peso molecular aumenta significativamente, y que el anticuerpo SKM9-2 reconoce el HEG1 modificado de manera postraduccional expresado en el mesotelioma.

(3) Modificación postraduccional de HEG1 incluida en el epítipo

El peso molecular aparente de la proteína HEG1 por SDS-PAGE fue de aproximadamente 400 kDa, que fue considerablemente más alto que el peso molecular esperado de la proteína, 148 kDa. Para averiguar la causa, se analizó la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína HEG1, y se esperaba del análisis que HEG1 experimentaría una serie de O- y N-glicosilación. Basándose en la expectativa, el antígeno purificado se trató con una glicosidasa y se analizó la reactividad del anticuerpo SKM9-2.

Específicamente, la proteína HEG1 purificada a partir de células ACC-MESO4 se dejó sin tratar o se trató con una enzima, y luego se examinó la reactividad del anticuerpo SKM9-2. El examen de la reactividad se realizó basándose en el análisis de transferencia puntual como se describió anteriormente.

Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 4. El anticuerpo SKM9-2 no se unió al antígeno tratado con neuraminidasa tal como se muestra en la figura 4 (se obtuvo el mismo resultado para HEG1 soluble recombinante, aunque no se ilustra). El resultado de que el anticuerpo perdió la reactividad con el antígeno a través del tratamiento con α 2-3 neuraminidasa sugiere que el epítipo del anticuerpo SKM9-2 incluye una cadena de azúcar unida a α 2-3 derivada de la sialilación.

Por tanto, se reveló que la proteína HEG1 en el estado de forma glicosilada que tiene sialilación se expresaba en células ACC-MESO4. También se reveló que el anticuerpo SKM9-2 reconoce la proteína HEG1 dependiendo de la glicosilación de la proteína HEG1. En el ejemplo 1, se obtuvieron anticuerpos policlonales del suero de un ratón inmunizado con una línea celular derivada del mesotelioma pleural maligno humano, y se trató la proteína HEG1 con neuraminidasa y luego se realizó un gráfico de puntos para encontrar que el reconocimiento por el anticuerpo HEG1 estaba debilitado por el tratamiento con neuraminidasa. A partir de este resultado, se infiere que los anticuerpos obtenidos incluían muchos anticuerpos capaces de reconocer la proteína HEG1 de manera dependiente de la glicosilación.

Un análisis adicional de los resultados encontró que el tratamiento con N-glicanasa (PNGasa F) no hizo que el anticuerpo perdiera la reactividad tal como se muestra en la figura 4, a partir de la cual se infirió que la cadena de azúcar incluida en el epítipo era una cadena de azúcar ligada a O. Además, el tratamiento con proteinasa K provocó que el anticuerpo perdiera la reactividad, a partir de la cual se esperaba que el epítipo incluyera una región peptídica. Estos resultados sugieren que el anticuerpo SKM9-2 es un anticuerpo capaz de reconocer la parte de la cadena de azúcar y la parte del péptido de la proteína HEG1. Por otro lado, los anticuerpos anti-HEG1 disponibles comercialmente son aquellos para un antígeno peptídico y un anticuerpo anti-HEG1 como un anticuerpo policlonal de cabra de Santa Cruz Biotechnology, Inc. (HEG1 (N-13): sc-102592) y un anticuerpo anti-HEG1 como anticuerpo policlonal de conejo de Bioss Inc. no reaccionó con la proteína HEG1 purificada de mesotelioma.

(4) Localización de la proteína HEG1 en la membrana celular

Teniendo en cuenta que la tinción inmunohistológica encontró localización de la proteína HEG1 en la membrana celular, se examinó si el anticuerpo SKM9-2 se une a la región extracelular o intracelular de la proteína HEG1.

En primer lugar, se cultivó ACC-MESO4 y se despegaron las células adheridas a la placa de cultivo con un raspador. Se hicieron reaccionar las células despegadas con el anticuerpo SKM9-2 y luego se trataron con anticuerpo de ratón anti-IgG marcado con FITC y se analizaron usando un citómetro de flujo. Se usó un anticuerpo 2D2, que no se une a ninguna célula, como control negativo. Si el anticuerpo SKM9-2 se une a la región extracelular de la proteína HEG1, las células deben marcarse con FITC y, por tanto, se observaría fluorescencia en la citometría de flujo. El resultado fue tal como se muestra en la figura 5.

Se reveló que el anticuerpo SKM9-2 se une a una parte de la proteína HEG1 expuesta en la superficie de la membrana celular, tal como se muestra en la figura 5.

Ejemplo 4: secuenciación del anticuerpo SKM9-2

En este ejemplo, se determinaron la secuencia de ADN del anticuerpo SKM9-2 y la secuencia de aminoácidos del anticuerpo SKM9-2.

Se analizó el sobrenadante del cultivo para el hibridoma SKM9-2 usando un kit de isotipado de anticuerpos monoclonales de ratón IsoStrip (Roche Diagnostics K.K.), y el resultado sugirió que la subclase del anticuerpo SKM9-2 era IgG1 y tenía cadenas L kappa. Luego, se extrajo ARN del hibridoma usando TRIzol (Life Technologies), y se realizó 5'RACE (Takara Bio Inc.) con un cebador diseñado basándose en la información de bases de datos de secuencias de genes para IgG1 de ratón y cadenas kappa. De ese modo, se determinaron las secuencias de bases completas de los marcos de lectura abiertos de la cadena H y la cadena L del anticuerpo SKM9-2. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 6.

Ejemplo 5: reactividad del anticuerpo SKM10-2 con la proteína HEG1

Se examinó la especificidad de reacción del anticuerpo SKM10-2, que se obtuvo como un anticuerpo capaz de reconocer específicamente el mesotelioma en el ejemplo 1.

El lisado celular que contenía HEG1 soluble recombinante (véase el ejemplo 3 (2)) y ACC-MESO4 se separaron mediante SDS-PAGE al 6% y se sometieron a inmunotransferencia de tipo Western con el sobrenadante del cultivo para SKM10-2. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 7. El anticuerpo SKM10-2 reconoció la proteína HEG1 tal como se muestra en la figura 7. Además, el resultado mostrado en la figura 7 de que el anticuerpo SKM10-2 perdió la reactividad a través del tratamiento de descomposición de la cadena de azúcar reveló que el anticuerpo SKM10-2 es un anticuerpo que se une a la proteína HEG1 de una manera dependiente de la glicosilación, de manera similar al anticuerpo SKM9-2. Además, el anticuerpo SKM10-2 es capaz de competir con el anticuerpo SKM9-2 por unirse a la proteína HEG1.

Ejemplo 6: preparación de un Fab fusionado con intelectina

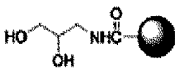
Se preparó una proteína de fusión de fragmentos Fab del anticuerpo SKM9-2 y la intelectina, y se examinó si este anticuerpo fusionado con intelectina es capaz de reconocer la proteína HEG1.

Se fusionaron la región V_H y la región CH1 de una cadena H del anticuerpo SKM9-2 y los aminoácidos desde la posición 19 hasta la posición 313 de la intelectina humana (SEQ ID NO: 20) para producir una proteína (SEQ ID NO: 21), que se expresó conjuntamente con cadenas L del anticuerpo SKM9-2 en células para producir un anticuerpo fusionado con intelectina. Los presentes inventores han revelado que la intelectina tiene una especificidad extremadamente alta y una alta afinidad por la estructura del diol, y puede ser altamente purificada usando una columna empaquetada con gel modificado con diol. Por consiguiente, el sobrenadante del cultivo que contenía el anticuerpo fusionado con intelectina se añadió a una columna empaquetada con diol-Sepharose y se eluyó con 1,2-propanodiol para obtener un anticuerpo fusionado con intelectina purificado. Se preparó diol-Sepharose mediante hidrólisis alcalina de grupos epoxi de perlas de Sepharose que incluían 1,4-bis(2,3-epoxipropil)butano introducido en las mismas (Sepharose 6B activada con epoxi (GE Healthcare Bio-Sciences AB)). Se realizó un análisis de inmunotransferencia de tipo Western para determinar si el anticuerpo fusionado con intelectina es capaz de reconocer la proteína HEG1. En la inmunotransferencia de tipo Western, el anticuerpo fusionado con intelectina se usó como anticuerpo primario y un anticuerpo anti-intelectina humana marcado con peroxidasa de rábano picante se usó como anticuerpo secundario. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 8, y el anticuerpo fusionado con intelectina reconoció la proteína HEG1 glicosilada como en el caso del anticuerpo SKM9-2.

Los presentes inventores dilucidaron que la intelectina se une a la estructura de diol. Se permitió que las células RK-13 expresaran a la fuerza intelectina-1 humana, y se añadieron perlas con o sin estructura de diol, tal como se indica en la tabla 4, a 500 µl del sobrenadante del cultivo para las células RK-13 (medio MEM que contiene intelectina-1 humana recombinante y FCS al 5%), y se agitó el resultante a 25°C durante 18 horas. Después de esto, se recogieron las perlas mediante centrifugación y se lavaron las perlas recogidas una vez con tampón Tris 20 mM (pH 7,2) que contenía Tween 20 al 0,1% y NaCl 150 mM, y se realizó la elución con tampón que contenía glicerol al 15%. La muestra eluida se separó mediante SDS-PAGE y se realizó la tinción con CBB. Las perlas de diol usadas fueron perlas obtenidas uniendo 3-amino-1-propanodiol a la superficie de perlas de poliestireno a través de grupos amino, y las perlas de diol-Sepharose usadas fueron las preparadas mediante hidrólisis alcalina de grupos epoxi de perlas de Sepharose incluyendo 1,4-bis(2,3-epoxipropil)butano introducido en las mismas (Sepharose 6B activada con epoxi (GE Healthcare Bio-Sciences AB)).

Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 9. En resumen, la intelectina se unió fuertemente a las perlas de diol y las perlas de diol-Sepharose, y no se unió a las perlas sin estructura de diol.

[Tabla 4]

Perlas de poliestireno	
Perlas de hidroxilo	
Perlas de diol	
Perlas de diol-Sepharose	

Se inhibió la unión entre la intelectina y las perlas de diol-Sepharose en presencia de otro compuesto con estructura de diol. Se llevó a cabo un experimento en el que se midió la unión de la intelectina-1 humana recombinante a un chip sensor que incluía 3-amino-1-propanodiol fijado al mismo mediante grupos amino usando un Biacore (GE Healthcare Bio-Sciences AB) en presencia de diversos compuestos diluidos en serie, donde se usó intelectina con una concentración final de 0,5 µg/ml, y tampón HEPES 10 mM (pH 7,0) que contenía CaCl₂ 1 mM, se usó NaCl 150 mM y Tween 20 al 0,03% como tampón para la medición, y se determinó la tasa de unión de intelectina para cada muestra, ya que el grado de unión de intelectina medido para una muestra sin adición de compuesto se definió como una tasa de unión del 100%.

Los resultados fueron los que se muestran en la tabla 5. La Cl₅₀ en la inhibición de la unión entre la intelectina y las perlas de diol-Sepharose fue de 1 mM o menos para L-ribosa, D-ribosa, ácido L-ascórbico, monobutirina, glicerol, 1,2-butanodiol, 1,2-propanodiol y (R)-1,2-propanodiol (véase la tabla 5). Por el contrario, la Cl₅₀ fue superior a 100 mM para compuestos sin estructura de diol tales como etanol, 1-propanol y 3-amino-1-propanol.

[Tabla 5]

Compuesto	CI ₅₀ (mM)
L-Ribosa	0,3
D-Ribosa	0,5
Ácido L-ascórbico	0,8
Monobutirina	0,8
Glicerol	0,8
1,2-Butanodiol	0,8
1,2-Propanodiol	0,9
(R)-1,2-propanodiol	1,0

Por tanto, la intelectina se une a la estructura diol de un compuesto. Por consiguiente, puede purificarse la intelectina con perlas de diol-Sepharose o similares. Además, se purificó con éxito una proteína de fusión de fragmentos Fab del anticuerpo y la intelectina con las perlas de diol-Sepharose. Resulta evidente que los expertos en la técnica entienden que la purificación de la proteína de fusión de intelectina puede lograrse usando una columna o perlas que incluyan cualquiera de los compuestos enumerados en la tabla 5 como una fase sólida. Dado que las columnas con estructura de diol pueden obtenerse a bajo coste, la proteína de fusión de intelectina es útil para la detección del mesotelioma desde el punto de vista del coste de producción.

Ejemplo 7A: efecto supresor de la proliferación para el mesotelioma mediante atenuación de HEG1

En este ejemplo, se atenuó HEG1 en una línea celular de mesotelioma usando ARNip para HEG1, y se examinó el efecto sobre la proliferación celular del mesotelioma.

Se usó una línea celular ACC-MESO-4 como células de mesotelioma. Se sembraron las células en una placa de 96 pocillos a 5×10^3 células/pocillo y se cultivaron con 100 μ l de medio durante 24 horas. Se lavaron las células con PBS y se añadieron a cada pocillo 15 μ l de Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific Inc.) que contenía 7,5 pmol de ARNip y 0,15 μ l de Lipofectamine 2000 o Lipofectamine RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific Inc.). Se cultivaron las células durante 24 horas, 48 horas o 72 horas, y se contó el número de células supervivientes usando el reactivo de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega K.K., Tokio, Japón).

Para el ARNip, se usó una mezcla 1:1 de los H1097 y H2674 anteriores como ARNip y sc-78365 disponible comercialmente (Santa Cruz Biothechnology, Inc.) como ARNip2, y adicionalmente S3816, SASI_Hs02_00353816; S3817, SASI_Hs02_00353817; y S3818, SASI_Hs02_00353818 (Sigma-Aldrich Japan K.K.).

Como H3059, se usó

hebra sentido de H3059: 5'-GCGAAUGCGUCGACAGACAACA-3' (SEQ ID NO: 38)

hebra antisentido de H3059: 5'-UUGUCUGCGACGCAUUCGCCA-3' (SEQ ID NO: 39)

y como H9106, se usó

hebra sentido de H9106: 5'-CUGGCGUUCUAGUCAGUAAAA-3' (SEQ ID NO: 40)

hebra antisentido de H9106: 5'-UUACUGACUAGAACGCCAGAC-3' (SEQ ID NO: 41)

Como control, se usó control negativo universal para ARNip MISSION (SIC-001) (Sigma-Aldrich Japan K.K., Tokio, Japón).

El efecto de la atenuación de HEG1 sobre la proliferación celular a lo largo del tiempo fue tal como se muestra en la figura 10. Tal como se muestra en la figura 10, se reveló que la potencia de proliferación celular en cualquiera de los casos con atenuación de HEG1 (ARNip1 y ARNip2 de HEG1) era menor que los de la línea celular de mesotelioma de control y sin tratar. El recuento de células disminuyó desde antes del inicio del cultivo para el ARNip1 de HEG1 (figura 10). Se indujo muerte celular en algunas de las células de mesotelioma tratadas con el ARNip1 de HEG1 en la hora 48.

Se comprobó el número de células 72 horas después de la introducción de ARNip para HEG1 para cada uno de los ARNip anteriores. Se realizó la introducción de ARNip en las células tal como se describió anteriormente. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 11. Se redujo la potencia de proliferación celular de las células de mesotelioma mediante la atenuación de HEG1 con cualquiera de los ARNip tal como se muestra en la figura 11.

Se introdujo el ARNip H2674 en células NCI-H2452, como otra línea celular de mesotelioma, y células HEK-293T, que no expresan HEG1. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 12.

La atenuación de HEG1 con el ARNip de HEG1 suprimió la proliferación celular para otra línea celular de mesotelioma tal como se muestra en la figura 12. Por otro lado, las células HEK-293T, que no expresan HEG1, no resultaron afectadas por el ARNip.

Estos resultados revelaron que la expresión de HEG1 está muy implicada en la proliferación celular del mesotelioma. Además, se reveló que la proliferación celular del mesotelioma puede suprimirse mediante la supresión de la expresión de HEG1. Este hallazgo sugiere que el tratamiento de cánceres que implican la expresión de HEG1 (por ejemplo, mesotelioma) es posible mediante la inhibición de la expresión de HEG1 o la función de aceleración de la proliferación celular de HEG1.

El análisis de ontología génica de una molécula de HEG1 muestra que la proteína HEG1 tiene tres dominios EGF en la región extracelular. Por ejemplo, la proteína MUC4 tiene un dominio EGF extracelular y se sabe que se une a ErbB2 (o HER2/neu) que va a implicarse en la carcinogénesis. Tal información sugiere la posibilidad de que los dominios EGF de la proteína HEG1 estén implicados de manera similar en la oncogénesis. En este ejemplo, se suprimió la proliferación celular de células tumorales mediante la anulación de HEG1. En otras palabras, este ejemplo mostró el resultado de que la proteína HEG1 es necesaria para la proliferación de células tumorales. Este resultado indica la posibilidad de que los dominios EGF estén implicados en la función de aceleración de la proliferación celular de la proteína HEG1.

Con respecto al sitio de expresión intracelular de HEG1, mientras que el HEG1 no glicosilado convencional se expresa en un sitio de unión estrecha entre las células epiteliales, el HEG1 glicosilado característico del mesotelioma es hidrófilo debido a la glicosilación y se expresa en la superficie apical de una célula epitelial. Este hecho también sugiere la posibilidad de que HEG1 esté implicado en señales intercelulares o transducción de señales asociadas con la proliferación celular.

Ejemplo 8A: determinación de la región del epítipo

En este ejemplo, se dejó que la línea celular de mesotelioma ACC-MESO-1 expresara un fragmento de HEG1 humana con el HEG1 endógeno de ACC-MESO-1 atenuado, y se examinó la reactividad con el anticuerpo SKM9-2. Posteriormente, se sometió a prueba la reactividad con el anticuerpo para la región del epítipo a través de exploración con alanina y se determinaron los aminoácidos clave para la unión al anticuerpo.

(1) Análisis de dominio de unión

Se realizó la transferencia génica con ARNip de HEG1 (H9106) (SEQ ID NO: 40, 41) y HEG1 humana para la línea celular de mesotelioma ACC-MESO-1, y se examinó la reactividad del SKM9-2 mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western. Se usó una proteína de longitud completa (HEG1 de longitud completa) o un fragmento (HEG1 de 3 kb, HEG1 de 2 kb o HEG1 de 1 kb) de la HEG1 humana. Se obtuvo la proteína HEG1 humana de longitud completa, una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35, insertando una secuencia de bases indicada en SEQ ID NO: 34 en pFLAG-CMV1 (Sigma-Aldrich Japan KK) para obtener un plásmido, transformar el plásmido y permitir que la línea celular de mesotelioma exprese el plásmido. Se obtuvo el fragmento HEG1 de 3 kb insertando un fragmento correspondiente a una secuencia desde la posición 285, leucina, hasta la posición 1387, fenilalanina, de SEQ ID NO: 35 en pFLAG-CMV1 (Sigma-Aldrich Japan KK) de una manera en marco, y permitiendo que la línea celular de mesotelioma exprese la resultante. Se obtuvieron HEG1 de 2 kb y HEG1 de 1 kb permitiendo que la línea celular de mesotelioma expresara productos obtenidos de manera similar a partir de un fragmento correspondiente a una secuencia desde la posición 677, leucina, hasta la posición 1387, fenilalanina, de SEQ ID NO: 35 y un fragmento correspondiente a una secuencia desde la posición 992, valina, hasta la posición 1387, fenilalanina, de SEQ ID NO: 35, respectivamente. Se analizó cada lisado celular mediante inmunotransferencia de tipo Western con el anticuerpo SKM9-2. Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 13 y la figura 14A.

HEG1 de longitud completa, HEG1 de 3 kb y HEG1 de 2 kb, incluyendo cada una el exón 7 de HEG1, fueron positivas (+) tal como se muestra en la figura 13 y la figura 14A. En cambio, HEG1 de 1kb fue negativa (-) en la unión al anticuerpo (figura 13 y figura 14A).

Estos resultados revelaron que el anticuerpo SKM9-2 se une a una región en el exón 7 de HEG1.

(2) Análisis del dominio de unión - parte 2

Además, se analizó en detalle la región del exón 7 de HEG1. La secuencia de aminoácidos de una parte del exón 7 de HEG1 se conectó al lado N-terminal de una proteína obtenida conectando una señal de anclaje de GPI a SLURP1 humana (SEQ ID NO: 42; a continuación en el presente documento denominada "SLURPgi") para producir una proteína de fusión, y se examinó la reactividad del SKM9-2 mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western

con la proteína de fusión. Se añadió una secuencia señal (SEQ ID NO: 43) al extremo N-terminal de la proteína de fusión antes de la expresión.

Las proteínas de fusión usadas de una secuencia parcial del exón 7 de HEG1 y SLURPgpi fueron las siguientes:

un fragmento obtenido uniendo un fragmento desde el aminoácido n.º 783, ácido aspártico, hasta el aminoácido n.º 991, serina, con SLURPgpi (7.6);

un fragmento obtenido uniendo un fragmento desde el aminoácido n.º 832, glutamina, hasta el aminoácido n.º 991, serina, con SLURPgpi (7.7);

un fragmento obtenido uniendo un fragmento desde el aminoácido n.º 886, glutamina, hasta el aminoácido n.º 991, serina, con SLURPgpi (7.8);

un fragmento obtenido uniendo un fragmento desde el aminoácido n.º 941, alanina, hasta el aminoácido n.º 991, serina, con SLURPgpi (7.9);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 44 con SLURPgpi (7.61);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 45 con SLURPgpi (7.62);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 46 con SLURPgpi (7.63);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 47 con SLURPgpi (7.64);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 48 con SLURPgpi (7.623);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 49 con SLURPgpi (7.6231);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 50 con SLURPgpi (7.6232);

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 51 con SLURPgpi (7.6241); y

un fragmento obtenido uniendo SEQ ID NO: 52 con SLURPgpi (7.6242).

Los resultados fueron tal como se muestran en la figura 13 y la figura 14B.

Las proteínas de fusión (7.6 y 7.62) fueron positivas tal como se muestra en la figura 13 y la figura 14B. Estos resultados revelaron que el anticuerpo SKM9-2 se une a una región que incluye de E793 a T812 de HEG1.

Tal como se muestra en la figura 13 y la figura 14C, las proteínas de fusión (7.623 y 7.6231) fueron positivas. Estos resultados revelaron que el anticuerpo SKM9-2 se une a una región que incluye de S799 a E810 de HEG1.

(3) Análisis del sitio de unión por exploración con alanina

Posteriormente, se modificó un fragmento de S799 a E810 mediante la sustitución de un aminoácido con alanina, y el fragmento resultante se unió a SLURPgpi como se describió anteriormente, y se examinó la reactividad con el anticuerpo SKM9-2 mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western.

Como se muestra en la figura 13 y la figura 14D, se encontró que de S799 a T809 (SKSPSLVSLPT; SEQ ID NO: 53) es el epítipo (epítipo lineal) para el anticuerpo SKM9-2.

Además, cuando se trató un lisado de células que expresaban el fragmento 7.6231 con neuraminidasa, la reacción entre el fragmento y el anticuerpo SKM9-2 desapareció (véase la figura 14E). Este resultado reveló que el epítipo reconocido por el anticuerpo SKM9-2 incluye una modificación con ácido siálico.

Lista de secuencias

SEQ ID NO: 1: secuencia de ácido nucleico de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2

SEQ ID NO: 2: secuencia de aminoácidos de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2

SEQ ID NO: 3: secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2

SEQ ID NO: 4: secuencia de aminoácidos de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2

- SEQ ID NO: 5: secuencia de ácido nucleico de CDR1 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 6: secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- 5 SEQ ID NO: 7: secuencia de ácido nucleico de CDR2 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 8: secuencia de aminoácidos de CDR2 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- 10 SEQ ID NO: 9: secuencia de ácido nucleico de CDR3 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 10: secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 11: secuencia de ácido nucleico de CDR1 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- 15 SEQ ID NO: 12: secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 13: secuencia de ácido nucleico de CDR2 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- 20 SEQ ID NO: 14: secuencia de aminoácidos de CDR2 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 15: secuencia de ácido nucleico de CDR3 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- SEQ ID NO: 16: secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena ligera de anticuerpo SKM9-2
- 25 SEQ ID NO: 17: secuencia de ácido nucleico de ADNc de HEG1 soluble que tiene etiqueta FLAG y etiqueta His
- SEQ ID NO: 18: secuencia de aminoácidos codificada por ADNc de HEG1 soluble que tiene etiqueta FLAG y etiqueta His
- 30 SEQ ID NO: 19: secuencia de ácido nucleico de gen intelectina-1 humano
- SEQ ID NO: 20: secuencia de aminoácidos de proteína intelectina-1 humana
- 35 SEQ ID NO: 21: secuencia de ácido nucleico de gen de fusión de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2 e intelectina
- SEQ ID NO: 22: secuencia de aminoácidos de proteína de fusión de cadena pesada de anticuerpo SKM9-2 e intelectina
- SEQ ID NO: 23: secuencia de ácido nucleico de hebra sentido de H1097
- 40 SEQ ID NO: 24: secuencia de ácido nucleico de hebra antisentido de H1097
- SEQ ID NO: 25: secuencia de ácido nucleico de hebra sentido de H2674
- 45 SEQ ID NO: 26: secuencia de ácido nucleico de hebra antisentido de H2674
- SEQ ID NO: 27: secuencia de ácido nucleico de hebra sentido de H3671
- SEQ ID NO: 28: secuencia de ácido nucleico de hebra antisentido de H3671
- 50 SEQ ID NO: 29: secuencia de ácido nucleico de gen HEG1 registrado como NM_020733,1
- SEQ ID NO: 30: secuencia de aminoácidos de proteína codificada por SEQ ID NO: 29
- 55 SEQ ID NO: 31: forma soluble de una variante que se produce de manera natural de proteína HEG1
- SEQ ID NO: 32: secuencia de ácido nucleico de ácido nucleico que codifica para una variante que se produce de manera natural de proteína HEG1
- 60 SEQ ID NO: 33: secuencia de aminoácidos de proteína codificada por SEQ ID NO: 32
- SEQ ID NO: 34: secuencia de ácido nucleico de ácido nucleico que codifica para una variante que se produce de manera natural de proteína HEG1
- 65 SEQ ID NO: 35: secuencia de aminoácidos de proteína codificada por SEQ ID NO: 34
- SEQ ID NO: 36: secuencia de ácido nucleico de ácido nucleico que codifica para una variante que se produce de

manera natural de proteína HEG1

SEQ ID NO: 37: secuencia de aminoácidos de proteína codificada por SEQ ID NO: 36

5 SEQ ID NO: 38: secuencia de ácido nucleico de hebra sentido de H3059

SEQ ID NO: 39: secuencia de ácido nucleico de hebra antisentido de H3059

10 SEQ ID NO: 40: secuencia de ácido nucleico de hebra sentido de H9106

SEQ ID NO: 41: secuencia de ácido nucleico de hebra antisentido de H9106

SEQ ID NO: 42: secuencia de aminoácidos de parte de SLURPgpi

15 SEQ ID NO: 43: secuencia señal (secuencia de aminoácidos) de proteína de fusión SLURPgpi

SEQ ID NO: 44: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.61)

20 SEQ ID NO: 45: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.62)

SEQ ID NO: 46: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.63)

SEQ ID NO: 47: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.64)

25 SEQ ID NO: 48: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.623)

SEQ ID NO: 49: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.6231)

30 SEQ ID NO: 50: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.6232)

SEQ ID NO: 51: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.6241)

SEQ ID NO: 52: secuencia de aminoácidos de parte de HEG1 en fragmento de SLURPgpi (7.6242)

35 SEQ ID NO: 53: secuencia de aminoácidos desde S799 hasta T809 de proteína HEG1

SEQ ID NO: 54: secuencia de aminoácidos de péptido mutante S799A en la figura 13

40 SEQ ID NO: 55: secuencia de aminoácidos de péptido mutante K800A en la figura 13

SEQ ID NO: 56: secuencia de aminoácidos de péptido mutante S801A en la figura 13

SEQ ID NO: 57: secuencia de aminoácidos de péptido mutante P802A en la figura 13

45 SEQ ID NO: 58: secuencia de aminoácidos de péptido mutante S803A en la figura 13

SEQ ID NO: 59: secuencia de aminoácidos de péptido mutante L804A en la figura 13

50 SEQ ID NO: 60: secuencia de aminoácidos de péptido mutante V805A en la figura 13

SEQ ID NO: 61: secuencia de aminoácidos de péptido mutante S806A en la figura 13

SEQ ID NO: 62: secuencia de aminoácidos de péptido mutante L807A en la figura 13

55 SEQ ID NO: 63: secuencia de aminoácidos de péptido mutante P808A en la figura 13

SEQ ID NO: 64: secuencia de aminoácidos de péptido mutante T809A en la figura 13

60 SEQ ID NO: 65: secuencia de aminoácidos de péptido mutante E810A en la figura 13

Lista de secuencias

<110> Universidad de Tokio

Organización del Hospital de la Prefectura de Kanagawa

65 <120> Reconocimiento de proteína similar a mucina de tipo membrana y aplicación clínica de la misma

<130> PK31-9001WO

<150> Documento JP 2016-025689

5 <151> 15-02-2016

<160> 65

<170> PatentIn versión 3.5

10

<210> 1

<211> 1371

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

15

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1368)

20

<400> 1

atg gga tgg agc tct atc atc ctc ttc ttg gta gca aca act aca ggt	48
Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Thr Thr Gly	
1 5 10 15	
gtc cac tcc cag gtc caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctg gtg agg	96
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg	
20 25 30	
cct gga gct tca gtg aaa ctg tcc tgt aag gct tct ggc ttc tcc ttc	144
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe	
35 40 45	
acc acc tac tgg ata acc tgg gtg aaa cag agg cct gga caa ggc ctt	192
Thr Thr Tyr Trp Ile Thr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg att ggc atg att cat cct tcc gat agt gaa act agg tta agt	240
Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser	
65 70 75 80	
cag acg ttc aag gac aag gcc aca ttg act gta gac aag tcc tcc aac	288
Gln Thr Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn	
85 90 95	
aca gcc tac atg caa ttc agt agt ccg aca tct gag gac tct gcg gtc	336
Thr Ala Tyr Met Gln Phe Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val	
100 105 110	
tat tac tgt gtg aga gac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg acc acg gtc	384
Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val	
115 120 125	
acc gtc tcc tca gcc aaa acg aca ccc cca tct gtc tat cca ctg gcc	432
Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala	
130 135 140	

ES 2 888 024 T3

cct gga tct gct gcc caa act aac tcc atg gtg acc ctg gga tgc ctg Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu 145 150 155 160	480
gtc aag ggc tat ttc cct gag cca gtg aca gtg acc tgg aac tct gga Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly 165 170 175	528
tcc ctg tcc agc ggt gtg cac acc ttc cca gct gtc ctg cag tct gac Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp 180 185 190	576
ctc tac act ctg agc agc tca gtg act gtc ccc tcc agc acc tgg ccc Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro 195 200 205	624
agc gag acc gtc acc tgc aac gtt gcc cac ccg gcc agc agc acc aag Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys 210 215 220	672
gtg gac aag aaa att gtg ccc agg gat tgt ggt tgt aag cct tgc ata Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile 225 230 235 240	720
tgt aca gtc cca gaa gta tca tct gtc ttc atc ttc ccc cca aag ccc Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro 245 250 255	768
aag gat gtg ctc acc att act ctg act cct aag gtc acg tgt gtt gtg Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val 260 265 270	816
gta gac atc agc aag gat gat ccc gag gtc cag ttc agc tgg ttt gta Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val 275 280 285	864
gat gat gtg gag gtg cac aca gct cag acg caa ccc cgg gag gag cag Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln 290 295 300	912
ttc aac agc act ttc cgc tca gtc agt gaa ctt ccc atc atg cac cag Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln 305 310 315 320	960
gac tgg ctc aat ggc aag gag ttc aaa tgc agg gtc aac agt gca gct Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala 325 330 335	1008
ttc cct gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggc aga ccg Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro 340 345 350	1056
aag gct cca cag gtg tac acc att cca cct ccc aag gag cag atg gcc Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala 355 360 365	1104
aag gat aaa gtc agt ctg acc tgc atg ata aca gac ttc ttc cct gaa Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu 370 375 380	1152
gac att act gtg gag tgg cag tgg aat ggg cag cca gcg gag aac tac Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr	1200

ES 2 888 024 T3

385	390	395	400	
aag aac act cag ccc atc atg gac aca gat ggc tct tac ttc gtc tac				1248
Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr	405	410	415	
agc aag ctc aat gtg cag aag agc aac tgg gag gca gga aat act ttc				1296
Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe	420	425	430	
acc tgc tct gtg tta cat gag ggc ctg cac aac cac cat act gag aag				1344
Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys	435	440	445	
agc ctc tcc cac tct cct ggt aaa tga				1371
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys	450	455		

<210> 2
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 2

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

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe
420 425 430

Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys
435 440 445

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 3
<211> 717
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
10 <222> (1)..(714)

<400> 3

atg aag ttg cct gtt agg ctg ttg gtg ctg atg ttc tgg att cct gct 48
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15

tcc atc agt gat gtt ttg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc 96
Ser Ile Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

agt ctg gga gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag aac att 144
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile
35 40 45

gta cat aat aat gga aac acc tat tta gga tgg tac ctg cag aaa cca 192
Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

ggc cag tct cca aag ctc ctg atc ttc aaa gtt tcc aac cga ttt tct 240
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

ggg gtc cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tca ggg aca gat ttc aca 288
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

ctc aag atc agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat tac tgc 336
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

ttt caa ggt tca cat att cct cgg acg ttc ggt gga ggc acc agg ctg 384
Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
115 120 125

gaa atc aaa cgg gct gat gct gca cca act gta tcc atc ttc cca cca 432
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140

15

ES 2 888 024 T3

tcc agt gag cag tta aca tct gga ggt gcc tca gtc gtg tgc ttc ttg 480
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

aac aac ttc tac ccc aaa gac atc aat gtc aag tgg aag att gat ggc 528
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

agt gaa cga caa aat ggc gtc ctg aac agt tgg act gat cag gac agc 576
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

aaa gac agc acc tac agc atg agc agc acc ctc acg ttg acc aag gac 624
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

gag tat gaa cga cat aac agc tat acc tgt gag gcc act cac aag aca 672
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

tca act tca ccc att gtc aag agc ttc aac agg aat gag tgt tag 717
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 4
<211> 238
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 4

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15

Ser Ile Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile
35 40 45

Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
115 120 125

ES 2 888 024 T3

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 5
<211> 18
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
10 <222> (1)..(18)

<400> 5

acc acc tac tgg ata acc
Thr Thr Tyr Trp Ile Thr
1 5

18

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
20 <213> *Mus musculus*

<400> 6

Thr Thr Tyr Trp Ile Thr
1 5

<210> 7
<211> 39
<212> ADN
25 <213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
30 <222> (1)..(39)

<400> 7

tgg att ggc atg att cat cct tcc gat agt gaa act agg
Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg
1 5 10

39

<210> 8
<211> 13

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 8
 5 Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 15
 10 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <220>
 <221> CDS
 15 <222> (1)..(15)
 <400> 9
 gtg aga gac ttc gat 15
 Val Arg Asp Phe Asp
 1 5
 20 <210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 10
 Val Arg Asp Phe Asp
 1 5
 30 <210> 11
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 35 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(48)
 <400> 11
 40 aga tct agt cag aac att gta cat aat aat gga aac acc tat tta gga 48
 Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly
 1 5 10 15
 <210> 12
 <211> 16
 45 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 12
 Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly
 50 1 5 10 15
 <210> 13
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 55 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(24)
 60 <400> 13

	ttc aaa gtt tcc aac cga ttt tct	24
	Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
	1 5	
	<210> 14	
	<211> 8	
5	<212> PRT	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
	<400> 14	
	Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser	
10	1 5	
	<210> 15	
	<211> 32	
	<212> ADN	
15	<213> <i>Mus musculus</i>	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(24)	
20	<400> 15	
	ttt caa ggt tca cat att cct cgg acgttcgg	32
	Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Arg	
	1 5	
25	<210> 16	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
30	<400> 16	
	Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Arg	
	1 5	
	<210> 17	
35	<211> 4110	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<220>	
40	<221> CDS	
	<222> (1)..(4107)	
	<400> 17	

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

195	200	205	
cac ctg cca tcc agc agt tca gag ttc gat gaa aga att gcc gct ttt His Leu Pro Ser Ser Ser Ser Glu Phe Asp Glu Arg Ile Ala Ala Phe 210 215 220			672
caa aca aag agt gga aca gcc tcg gag atg gga aca gag agg gcg atg Gln Thr Lys Ser Gly Thr Ala Ser Glu Met Gly Thr Glu Arg Ala Met 225 230 235 240			720
ggg ctg tca gaa gaa tgg act gtg cac agc caa gag gcc acc act tcg Gly Leu Ser Glu Trp Thr Val His Ser Gln Glu Ala Thr Thr Ser 245 250 255			768
gct tgg agc ccg tcc ttt ctt cct gct ttg gag atg gga gag ctg acc Ala Trp Ser Ser Phe Leu Pro Ala Leu Glu Met Gly Glu Leu Thr 260 265 270			816
acg cct tct agg aag aga aat tcc tca gga cca gat ctc tcc tgg ctg Thr Pro Ser Arg Lys Arg Asn Ser Ser Gly Pro Asp Leu Ser Trp Leu 275 280 285			864
cat ttc tac agg aca gca gct tcc tct cct ctc tta gac ctt tcc tca His Phe Tyr Arg Thr Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser 290 295 300			912
tct tct gaa agt aca gag aag ctt aac aac tcc act ggc ctc cag agc Ser Ser Glu Ser Thr Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser 305 310 315 320			960
tcc tca gtc agt caa aca aag aca atg cat gtt gcc acc gtg ttc act Ser Ser Val Ser Thr Lys Thr Met His Val Ala Thr Val Phe Thr 325 330 335			1008
gat ggt ggc ccg aga acg ctg cga tct ttg acg gtc agt ctg gga cct Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro 340 345 350			1056
gtg agc aag aca gaa ggc ttc ccc aag gac tcc aga att gcc acg act Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr 355 360 365			1104
tca tcc tca gtc ctt ctt tca ccc tct gca gtg gaa tcg aga aga aac Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn 370 375 380			1152
agt aga gta act ggg aat cca ggg gat gag gaa ttc att gaa cca tcc Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser 385 390 395 400			1200
aca gaa aat gaa ttt gga ctt acg tct ttg cgt tgg caa aat gat tcc Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser 405 410 415			1248
cca acc ttt gga gaa cat cag ctt gcc agc agc tct gag gtg caa aat Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn 420 425 430			1296
gga agt ccc atg tct cag act gag act gtg tct agg tca gtc gca ccc Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro 435 440 445			1344
atg aga ggt gga gag atc act gca cac tgg ctc ttg acc aac agc aca			1392

ES 2 888 024 T3

Met	Arg	Gly	Gly	Glu	Ile	Thr	Ala	His	Trp	Leu	Leu	Thr	Asn	Ser	Thr	
450						455				460						
aca	tct	gca	gat	gtg	aca	gga	agc	tct	gct	tca	tat	cct	gaa	ggt	gtg	1440
Thr	Ser	Ala	Asp	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Pro	Glu	Gly	Val	
465					470				475						480	
aat	gct	tca	gtg	ttg	acc	cag	ttc	tca	gac	tct	act	gta	cag	tct	gga	1488
Asn	Ala	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Asp	Ser	Thr	Val	Gln	Ser	Gly	
				485					490						495	
gga	agt	cac	aca	gca	ttg	gga	gat	agg	agt	tat	tca	gag	tct	tca	tct	1536
Gly	Ser	His	Thr	Ala	Leu	Gly	Asp	Arg	Ser	Tyr	Ser	Glu	Ser	Ser	Ser	
			500					505						510		
aca	tct	tcc	tcg	gaa	agc	ttg	aat	tca	tca	gca	cca	cgt	gga	gaa	cgt	1584
Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Leu	Asn	Ser	Ser	Ala	Pro	Arg	Gly	Glu	Arg	
			515				520					525				
tcg	acc	ttg	gaa	gac	agc	cga	gag	cca	ggc	caa	gca	cta	ggt	gac	agt	1632
Ser	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Arg	Glu	Pro	Gly	Gln	Ala	Leu	Gly	Asp	Ser	
			530			535						540				
tcc	gcc	aat	gca	gag	gac	agg	act	tct	ggg	gtg	ccc	tct	ctc	ggc	acc	1680
Ser	Ala	Asn	Ala	Glu	Asp	Arg	Thr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Leu	Gly	Thr	
545				550					555						560	
cac	acc	ttg	gct	act	gtc	act	gga	aac	ggg	gaa	cgc	aca	ctg	cgg	tct	1728
His	Thr	Leu	Ala	Thr	Val	Thr	Gly	Asn	Gly	Glu	Arg	Thr	Leu	Arg	Ser	
				565					570						575	
gtc	acc	ctc	acc	aac	acc	agc	atg	agc	acg	act	tct	ggg	gaa	gca	ggc	1776
Val	Thr	Leu	Thr	Asn	Thr	Ser	Met	Ser	Thr	Thr	Ser	Gly	Glu	Ala	Gly	
			580					585						590		
agc	cct	gca	gcg	gcc	atg	ccc	caa	gaa	aca	gag	ggt	gcc	tct	ctg	cac	1824
Ser	Pro	Ala	Ala	Ala	Met	Pro	Gln	Glu	Thr	Glu	Gly	Ala	Ser	Leu	His	
			595				600					605				
gta	aac	gtg	acg	gac	gac	atg	ggc	ctg	gtc	tca	cgg	tca	ctg	gcc	gcc	1872
Val	Asn	Val	Thr	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Val	Ser	Arg	Ser	Leu	Ala	Ala	
			610			615						620				
tcc	agt	gca	ctc	gga	gtc	gct	ggg	att	agc	tac	ggt	caa	gtg	cgt	ggc	1920
Ser	Ser	Ala	Leu	Gly	Val	Ala	Gly	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Arg	Gly	
625					630					635					640	
aca	gct	att	gaa	caa	agg	act	tcc	agc	gac	cac	aca	gac	cac	acc	tac	1968
Thr	Ala	Ile	Glu	Gln	Arg	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Thr	Asp	His	Thr	Tyr	
				645					650						655	
ctg	tca	tct	act	ttc	acc	aaa	gga	gaa	cgg	gcg	tta	ctg	tcc	att	aca	2016
Leu	Ser	Ser	Thr	Phe	Thr	Lys	Gly	Glu	Arg	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Thr	
			660					665						670		
gat	aac	agt	tca	tcc	tca	gac	att	gtg	gag	agc	tca	act	tct	tat	att	2064
Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Val	Glu	Ser	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ile	
			675				680									
aaa	atc	tca	aac	tct	tca	cat	tca	gag	tat	tcc	tcc	ttt	ttt	cat	gct	2112
Lys	Ile	Ser	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Glu	Tyr	Ser	Ser	Phe	Phe	His	Ala	
			690			695						700				

ES 2 888 024 T3

cag act gag aga agt aac atc tca tcc tat gac ggg gaa tat gct cag Gln Thr Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln 705 710 715 720	2160
cct tct act gag tcg cca gtt ctg cat aca tcc aac ctt ccg tcc tac Pro Ser Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr 725 730 735	2208
aca ccc acc att aat atg ccg aac act tcg gtt gtt ctg gac act gat Thr Pro Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp 740 745 750	2256
gct gag ttt gtt agt gac tcc tcc tcc tcc tct tcc tcc tcc tcc tcc Ala Glu Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser 755 760 765	2304
tct tcc tcc tcc tcc tct tct tct tct tca ggg cct cct ttg cct ctg Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu 770 775 780	2352
ccc tct gtg tca caa tcc cac cat tta ttt tca tca att tta cca tca Pro Ser Val Ser Gln Ser His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser 785 790 795 800	2400
acc agg gcc tct gtg cat cta cta aag tct acc tct gat gca tcc aca Thr Arg Ala Ser Val His Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr 805 810 815	2448
cca tgg tct tcc tca cca tca cct tta cca gta tcc tta acg aca tct Pro Trp Ser Ser Ser Pro Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser 820 825 830	2496
aca tct gcc cca ctt tct gtc tca caa aca acc ttg cca cag tca tct Thr Ser Ala Pro Leu Ser Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser 835 840 845	2544
tct acc cct gtc ctg ccc agg gca agg gag act cct gtg act tca ttt Ser Thr Pro Val Leu Pro Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe 850 855 860	2592
cag aca tca aca atg aca tca ttc atg aca atg ctc cat agt agt caa Gln Thr Ser Thr Met Thr Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln 865 870 875 880	2640
act gca gac ctt aag agc cag agc acc cca cac caa gag aaa gtc att Thr Ala Asp Leu Lys Ser Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile 885 890 895	2688
aca gaa tca aag tca cca agc ctg gtg tct ctg ccc aca gag tcc acc Thr Glu Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr 900 905 910	2736
aaa gct gta aca aca aac tct cct ttg cct cca tcc tta aca gag tcc Lys Ala Val Thr Thr Asn Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser 915 920 925	2784
tcc aca gag caa acc ctt cca gcc aca agc acc aac tta gca caa atg Ser Thr Glu Gln Thr Leu Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met 930 935 940	2832
tct cca act ttc aca act acc att ctg aag acc tct cag cct ctt atg Ser Pro Thr Phe Thr Thr Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met 945 950 955 960	2880

ES 2 888 024 T3

acc act cct ggc acc ctg tca agc aca gca tct ctg gtc act ggc cct Thr Thr Pro Gly Thr Leu Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro 965 970 975	2928
ata gcc gta cag act aca gct gga aaa cag ctg tgc ctg acc cat cct Ile Ala Val Gln Thr Thr Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro 980 985 990	2976
gaa ata cta gtt cct caa atc tca aca gaa ggt ggc atc agc aca gaa Glu Ile Leu Val Pro Gln Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu 995 1000 1005	3024
agg aac cga gtg att gtg gat gct acc tct gga ttg atc cct ttg Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala Thr Ser Gly Leu Ile Pro Leu 1010 1015 1020	3069
acc agt gta ccc aca tca gca aaa gaa atg acc aca aag ctt ggc Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly 1025 1030 1035	3114
gtt aca gca gag tac agc cca gct tca cgt tcc ctg gga aca tct Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser 1040 1045 1050	3159
cct tct ccc caa acc aca gtt gtt tcc acg gct gaa gac ttg gct Pro Ser Pro Gln Thr Thr Val Val Ser Thr Ala Glu Asp Leu Ala 1055 1060 1065	3204
ccc aaa tct gcc acc ttt gct gtt cag agc agc aca cag tca cca Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val Gln Ser Ser Thr Gln Ser Pro 1070 1075 1080	3249
aca aca ctg tcc tct tca gcc tca gtc aac agc tgt gct gtg aac Thr Thr Leu Ser Ser Ser Ala Ser Val Asn Ser Cys Ala Val Asn 1085 1090 1095	3294
cct tgt ctt cac aat ggc gaa tgc gtc gca gac aac acc agc cgt Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala Asp Asn Thr Ser Arg 1100 1105 1110	3339
ggc tac cac tgc agg tgc ccg cct tcc tgg caa ggg gat gat tgc Gly Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp Gln Gly Asp Asp Cys 1115 1120 1125	3384
agt gtg gat gtg aat gag tgc ctg tgc aac ccc tgc cca tcc aca Ser Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Pro Ser Thr 1130 1135 1140	3429
gcc atg tgc aac aat act cag gga tcc ttt atc tgc aaa tgc ccg Ala Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe Ile Cys Lys Cys Pro 1145 1150 1155	3474
gtt ggg tac cag ttg gaa aaa ggg ata tgc aat ttg gtt aga acc Val Gly Tyr Gln Leu Glu Lys Gly Ile Cys Asn Leu Val Arg Thr 1160 1165 1170	3519
ttc gtg aca gag ttt aaa tta aag aga act ttt ctt aat aca act Phe Val Thr Glu Phe Lys Leu Lys Arg Thr Phe Leu Asn Thr Thr 1175 1180 1185	3564
gtg gaa aaa cat tca gac cta caa gaa gtt gaa aat gag atc acc Val Glu Lys His Ser Asp Leu Gln Glu Val Glu Asn Glu Ile Thr 1190 1195 1200	3609

ES 2 888 024 T3

1190	1195	1200	
aaa acg tta aat atg tgt ttt	tca gcg tta cct agt	tac atc cga	3654
Lys Thr Leu Asn Met Cys Phe	Ser Ala Leu Pro Ser Tyr Ile Arg		
1205	1210	1215	
tct aca gtt cac gcc tct agg	gag tcc aac gcg gtg	gtg atc tca	3699
Ser Thr Val His Ala Ser Arg	Glu Ser Asn Ala Val Val Ile Ser		
1220	1225	1230	
ctg caa aca acc ttt tcc ctg	gcc tcc aat gtg acg	cta ttt gac	3744
Leu Gln Thr Thr Phe Ser Leu	Ala Ser Asn Val Thr Leu Phe Asp		
1235	1240	1245	
ctg gct gat agg atg cag aaa	tgt gtc aac tcc tgc	aag tcc tct	3789
Leu Ala Asp Arg Met Gln Lys	Cys Val Asn Ser Cys Lys Ser Ser		
1250	1255	1260	
gct gag gtc tgc cag ctc ttg	gga tct cag agg cgg	atc ttt aga	3834
Ala Glu Val Cys Gln Leu Leu	Gly Ser Gln Arg Arg Ile Phe Arg		
1265	1270	1275	
gcg gcc agc ttg tgc aag cgg	aag agt ccc gaa tgt	gac aaa gac	3879
Ala Gly Ser Leu Cys Lys Arg	Lys Ser Pro Glu Cys Asp Lys Asp		
1280	1285	1290	
acc tcc atc tgc act gac ctg	gac gcc gtt gcc ctg	tgc cag tgc	3924
Thr Ser Ile Cys Thr Asp Leu	Asp Gly Val Ala Leu Cys Gln Cys		
1295	1300	1305	
aag tcg gga tac ttt cag ttc	aac aag atg gac cac	tcc tgc cga	3969
Lys Ser Gly Tyr Phe Gln Phe	Asn Lys Met Asp His Ser Cys Arg		
1310	1315	1320	
gca tgt gaa gat gga tat agg	ctt gaa aat gaa acc	tgc atg agt	4014
Ala Cys Glu Asp Gly Tyr Arg	Leu Glu Asn Glu Thr Cys Met Ser		
1325	1330	1335	
tgc cca ttt gcc ctt ggt ggt	ctc aac tgt gga aac	ccc tat cag	4059
Cys Pro Phe Gly Leu Gly Gly	Leu Asn Cys Gly Asn Pro Tyr Gln		
1340	1345	1350	
gct agc gac tac aag gat gac	gat gac aaa cac cat	cac cat cac	4104
Ala Ser Asp Tyr Lys Asp Asp	Asp Asp Lys His His His His His		
1355	1360	1365	
cat taa			4110
His			

<210> 18

<211> 1369

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

Met	Ala	Ser	Pro	Arg	Ala	Ser	Arg	Trp	Pro	Pro	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu
1			5					10				15			

10 Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

Ser Thr Leu Glu Asp Ser Arg Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Asp Ser
 530 535 540

Ser Ala Asn Ala Glu Asp Arg Thr Ser Gly Val Pro Ser Leu Gly Thr
 545 550 555 560

His Thr Leu Ala Thr Val Thr Gly Asn Gly Glu Arg Thr Leu Arg Ser
 565 570 575

Val Thr Leu Thr Asn Thr Ser Met Ser Thr Thr Ser Gly Glu Ala Gly
 580 585 590

Ser Pro Ala Ala Ala Met Pro Gln Glu Thr Glu Gly Ala Ser Leu His
 595 600 605

Val Asn Val Thr Asp Asp Met Gly Leu Val Ser Arg Ser Leu Ala Ala
 610 615 620

Ser Ser Ala Leu Gly Val Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly
 625 630 635 640

Thr Ala Ile Glu Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr
 645 650 655

Leu Ser Ser Thr Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr
 660 665 670

Asp Asn Ser Ser Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile
 675 680 685

Lys Ile Ser Asn Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala
 690 695 700

Gln Thr Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln
 705 710 715 720

Pro Ser Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr
 725 730 735

Thr Pro Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp
 740 745 750

Ala Glu Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 755 760 765

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu
 770 775 780

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

Ala Glu Val Cys Gln Leu Leu Gly Ser Gln Arg Arg Ile Phe Arg
1265 1270 1275

Ala Gly Ser Leu Cys Lys Arg Lys Ser Pro Glu Cys Asp Lys Asp
1280 1285 1290

Thr Ser Ile Cys Thr Asp Leu Asp Gly Val Ala Leu Cys Gln Cys
1295 1300 1305

Lys Ser Gly Tyr Phe Gln Phe Asn Lys Met Asp His Ser Cys Arg
1310 1315 1320

Ala Cys Glu Asp Gly Tyr Arg Leu Glu Asn Glu Thr Cys Met Ser
1325 1330 1335

Cys Pro Phe Gly Leu Gly Gly Leu Asn Cys Gly Asn Pro Tyr Gln
1340 1345 1350

Ala Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His
1355 1360 1365

His

<210> 19

<211> 942

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(939)

<400> 19

atg aac caa ctc agc ttc ctg ctg ttt ctc ata gcg acc acc aga gga 48
Met Asn Gln Leu Ser Phe Leu Leu Phe Leu Ile Ala Thr Thr Arg Gly
1 5 10 15

tgg agt aca gat gag gct aat act tac ttc aag gaa tgg acc tgt tct 96
Trp Ser Thr Asp Glu Ala Asn Thr Tyr Phe Lys Glu Trp Thr Cys Ser
20 25 30

tcg tct cca tct ctg ccc aga agc tgc aag gaa atc aaa gac gaa tgt 144
Ser Ser Pro Ser Leu Pro Arg Ser Cys Lys Glu Ile Lys Asp Glu Cys
35 40 45

cct agt gca ttt gat ggc ctg tat ttt ctc cgc act gag aat ggt gtt 192
Pro Ser Ala Phe Asp Gly Leu Tyr Phe Leu Arg Thr Glu Asn Gly Val
50 55 60

atc tac cag acc ttc tgt gac atg acc tct ggg ggt ggc ggc tgg acc 240
Ile Tyr Gln Thr Phe Cys Asp Met Thr Ser Gly Gly Gly Gly Trp Thr
65 70 75 80

15

ctg gtg gcc agc gtg cat gag aat gac atg cgt ggg aag tgc acg gtg Leu Val Ala Ser Val His Glu Asn Asp Met Arg Gly Lys Cys Thr Val 85 90 95	288
ggc gat cgc tgg tcc agt cag cag ggc agc aaa gca gac tac cca gag Gly Asp Arg Trp Ser Ser Gln Gln Gly Ser Lys Ala Asp Tyr Pro Glu 100 105 110	336
ggg gac ggc aac tgg gcc aac tac aac acc ttt gga tct gca gag gcg Gly Asp Gly Asn Trp Ala Asn Tyr Asn Thr Phe Gly Ser Ala Glu Ala 115 120 125	384
gcc acg agc gat gac tac aag aac cct ggc tac tac gac atc cag gcc Ala Thr Ser Asp Asp Tyr Lys Asn Pro Gly Tyr Tyr Asp Ile Gln Ala 130 135 140	432
aag gac ctg ggc atc tgg cac gtg ccc aat aag tcc ccc atg cag cac Lys Asp Leu Gly Ile Trp His Val Pro Asn Lys Ser Pro Met Gln His 145 150 155 160	480
tgg aga aac agc tcc ctg ctg agg tac cgc acg gac act ggc ttc ctc Trp Arg Asn Ser Ser Leu Leu Arg Tyr Arg Thr Asp Thr Gly Phe Leu 165 170 175	528
cag aca ctg gga cat aat ctg ttt ggc atc tac cag aaa tat cca gtg Gln Thr Leu Gly His Asn Leu Phe Gly Ile Tyr Gln Lys Tyr Pro Val 180 185 190	576
aaa tat gga gaa gga aag tgt tgg act gac aac ggc ccg gtg atc cct Lys Tyr Gly Glu Gly Lys Cys Trp Thr Asp Asn Gly Pro Val Ile Pro 195 200 205	624
gtg gtc tat gat ttt ggc gac gcc cag aaa aca gca tct tat tac tca Val Val Tyr Asp Phe Gly Asp Ala Gln Lys Thr Ala Ser Tyr Tyr Ser 210 215 220	672
ccc tat ggc cag cgg gaa ttc act gcg gga ttt gtt cag ttc agg gta Pro Tyr Gly Gln Arg Glu Phe Thr Ala Gly Phe Val Gln Phe Arg Val 225 230 235 240	720
ttt aat aac gag aga gca gcc aac gcc ttg tgt gct gga atg agg gtc Phe Asn Asn Glu Arg Ala Ala Asn Ala Leu Cys Ala Gly Met Arg Val 245 250 255	768
acc gga tgt aac act gag cac cac tgc att ggt gga gga gga tac ttt Thr Gly Cys Asn Thr Glu His His Cys Ile Gly Gly Gly Tyr Phe 260 265 270	816
cca gag gcc agt ccc cag cag tgt gga gat ttt tct ggt ttt gat tgg Pro Glu Ala Ser Pro Gln Gln Cys Gly Asp Phe Ser Gly Phe Asp Trp 275 280 285	864
agt gga tat gga act cat gtt ggt tac agc agc agc cgt gag ata act Ser Gly Tyr Gly Thr His Val Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Glu Ile Thr 290 295 300	912
gag gca gct gtg ctt cta ttc tat cgt tga Glu Ala Ala Val Leu Leu Phe Tyr Arg 305 310	942

<210> 20

<211> 313

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 20

ES 2 888 024 T3

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

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

Thr Gly Cys Asn Thr Glu His His Cys Ile Gly Gly Gly Gly Tyr Phe
260 265 270

Pro Glu Ala Ser Pro Gln Gln Cys Gly Asp Phe Ser Gly Phe Asp Trp
275 280 285

Ser Gly Tyr Gly Thr His Val Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Glu Ile Thr
290 295 300

Glu Ala Ala Val Leu Leu Phe Tyr Arg
305 310

<210> 21

<211> 1593

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena H en INTL-1 de SKM9-2

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1590)

<400> 21

atg gga tgg agc tct atc atc ctc ttc ttg gta gca aca act aca ggt 48
Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Thr Thr Gly
1 5 10 15

gtc cac tcc cag gtc caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctg gtg agg 96
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

cct gga gct tca gtg aaa ctg tcc tgt aag gct tct ggc ttc tcc ttc 144
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe
35 40 45

acc acc tac tgg ata acc tgg gtg aaa cag agg cct gga caa ggc ctt 192
Thr Thr Tyr Trp Ile Thr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

gag tgg att ggc atg att cat cct tcc gat agt gaa act agg tta agt 240
Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser
65 70 75 80

cag acg ttc aag gac aag gcc aca ttg act gta gac aag tcc tcc aac 288
Gln Thr Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
85 90 95

aca gcc tac atg caa ttc agt agt ccg aca tct gag gac tct gcg gtc 336
Thr Ala Tyr Met Gln Phe Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

ES 2 888 024 T3

tat tac tgt gtg aga gac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg acc acg gtc Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val 115 120 125	384
acc gtc tcc tca gcc aaa acg aca ccc cca tct gtc tat cca ctg gcc Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala 130 135 140	432
cct gga tct gct gcc caa act aac tcc atg gtg acc ctg gga tgc ctg Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu 145 150 155 160	480
gtc aag ggc tat ttc cct gag cca gtg aca gtg acc tgg aac tct gga Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly 165 170 175	528
tcc ctg tcc agc ggt gtg cac acc ttc cca gct gtc ctg cag tct gac Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp 180 185 190	576
ctc tac act ctg agc agc tca gtg act gtc ccc tcc agc acc tgg ccc Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro 195 200 205	624
agc gag acc gtc acc tgc aac gtt gcc cac ccg gcc agc agc acc aag Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys 210 215 220	672
gtg gac aag aaa att gtg ccc agg gat tgt ggt acc gat gag gct aat Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Thr Asp Glu Ala Asn 225 230 235 240	720
act tac ttc aag gaa tgg acc tgt tct tcg tct cca tct ctg ccc aga Thr Tyr Phe Lys Glu Trp Thr Cys Ser Ser Pro Ser Leu Pro Arg 245 250 255	768
agc tgc aag gaa atc aaa gac gaa tgt cct agt gca ttt gat ggc ctg Ser Cys Lys Glu Ile Lys Asp Glu Cys Pro Ser Ala Phe Asp Gly Leu 260 265 270	816
tat ttt ctc cgc act gag aat ggt gtt atc tac cag acc ttc tgt gac Tyr Phe Leu Arg Thr Glu Asn Gly Val Ile Tyr Gln Thr Phe Cys Asp 275 280 285	864
atg acc tct ggg ggt ggc ggc tgg acc ctg gtg gcc agc gtg cat gag Met Thr Ser Gly Gly Gly Gly Trp Thr Leu Val Ala Ser Val His Glu 290 295 300	912
aat gac atg cgt ggg aag tgc acg gtg ggc gat cgc tgg tcc agt cag Asn Asp Met Arg Gly Lys Cys Thr Val Gly Asp Arg Trp Ser Ser Gln 305 310 315 320	960
cag ggc agc aaa gca gac tac cca gag ggc gac ggc aac tgg gcc aac Gln Gly Ser Lys Ala Asp Tyr Pro Glu Gly Asp Gly Asn Trp Ala Asn 325 330 335	1008
tac aac acc ttt gga tct gca gag gcg gcc acg agc gat gac tac aag Tyr Asn Thr Phe Gly Ser Ala Glu Ala Ala Thr Ser Asp Asp Tyr Lys 340 345 350	1056
aac cct ggc tac tac gac atc cag gcc aag gac ctg ggc atc tgg cac Asn Pro Gly Tyr Tyr Asp Ile Gln Ala Lys Asp Leu Gly Ile Trp His	1104

ES 2 888 024 T3

	355	360	365	
	gtg ccc aat aag tcc ccc atg cag cac tgg aga aac agc gcc ctg ctg			1152
	Val Pro Asn Lys Ser Pro Met Gln His Trp Arg Asn Ser Ala Leu Leu			
	370	375	380	
	agg tat cgc acg gac act ggc ttc ctc cag aca ctg gga cat aat ctg			1200
	Arg Tyr Arg Thr Asp Thr Gly Phe Leu Gln Thr Leu Gly His Asn Leu			
	385	390	395	400
	ttt ggc atc tac cag aaa tat cca gtg aaa tat gga gaa gga aag tgt			1248
	Phe Gly Ile Tyr Gln Lys Tyr Pro Val Lys Tyr Gly Glu Gly Lys Cys			
		405	410	415
	tgg act gac aac ggc ccg gtg atc cct gtg gtc tat gat ttt ggc gac			1296
	Trp Thr Asp Asn Gly Pro Val Ile Pro Val Val Tyr Asp Phe Gly Asp			
		420	425	430
	gcc cag aaa aca gca tct tat tac tca ccc tat ggc cag cgg gaa ttc			1344
	Ala Gln Lys Thr Ala Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Gly Gln Arg Glu Phe			
		435	440	445
	act gcg gga ttt gtt cag ttc agg gta ttt aat aac gag aga gca gcc			1392
	Thr Ala Gly Phe Val Gln Phe Arg Val Phe Asn Asn Glu Arg Ala Ala			
		450	455	460
	aac gcc ttg tgt gct gga atg agg gtc acc gga tgt aac act gag cac			1440
	Asn Ala Leu Cys Ala Gly Met Arg Val Thr Gly Cys Asn Thr Glu His			
		465	470	475
	cac tgc att ggt gga gga gga tac ttt cca gag gcc agt ccc cag cag			1488
	His Cys Ile Gly Gly Gly Gly Tyr Phe Pro Glu Ala Ser Pro Gln Gln			
		485	490	495
	tgt gga gat ttt tct ggt ttt gat tgg agt gga tat gga act cat gtt			1536
	Cys Gly Asp Phe Ser Gly Phe Asp Trp Ser Gly Tyr Gly Thr His Val			
		500	505	510
	ggt tac agc agc agc cgt gag ata act gag gca gct gtg ctt cta ttc			1584
	Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Glu Ile Thr Glu Ala Ala Val Leu Leu Phe			
		515	520	525
	tat cgt tga			1593
	Tyr Arg			
	530			

<210> 22
 <211> 530
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 22

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

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

275		280		285											
Met	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Ala	Ser	Val	His	Glu
290						295					300				
Asn	Asp	Met	Arg	Gly	Lys	Cys	Thr	Val	Gly	Asp	Arg	Trp	Ser	Ser	Gln
305					310					315					320
Gln	Gly	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly	Asp	Gly	Asn	Trp	Ala	Asn
				325					330					335	
Tyr	Asn	Thr	Phe	Gly	Ser	Ala	Glu	Ala	Ala	Thr	Ser	Asp	Asp	Tyr	Lys
			340					345					350		
Asn	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Ile	Gln	Ala	Lys	Asp	Leu	Gly	Ile	Trp	His
		355					360					365			
Val	Pro	Asn	Lys	Ser	Pro	Met	Gln	His	Trp	Arg	Asn	Ser	Ala	Leu	Leu
	370					375					380				
Arg	Tyr	Arg	Thr	Asp	Thr	Gly	Phe	Leu	Gln	Thr	Leu	Gly	His	Asn	Leu
385					390					395					400
Phe	Gly	Ile	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Pro	Val	Lys	Tyr	Gly	Glu	Gly	Lys	Cys
				405					410					415	
Trp	Thr	Asp	Asn	Gly	Pro	Val	Ile	Pro	Val	Val	Tyr	Asp	Phe	Gly	Asp
			420					425					430		
Ala	Gln	Lys	Thr	Ala	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Tyr	Gly	Gln	Arg	Glu	Phe
		435					440					445			
Thr	Ala	Gly	Phe	Val	Gln	Phe	Arg	Val	Phe	Asn	Asn	Glu	Arg	Ala	Ala
	450					455					460				
Asn	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Met	Arg	Val	Thr	Gly	Cys	Asn	Thr	Glu	His
465					470					475					480
His	Cys	Ile	Gly	Gly	Gly	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Ala	Ser	Pro	Gln	Gln
				485					490					495	
Cys	Gly	Asp	Phe	Ser	Gly	Phe	Asp	Trp	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	His	Val
			500					505					510		
Gly	Tyr	Ser	Ser	Ser	Arg	Glu	Ile	Thr	Glu	Ala	Ala	Val	Leu	Leu	Phe
		515					520					525			
Tyr	Arg														
	530														

- 5 <210> 23
- <211> 21
- <212> ARN
- <213> Secuencia artificial

10 <220>

	<223> H1097, sentido	
	<400> 23	
5	gaucuuugac ggucagucug g	21
	<210> 24	
	<211> 21	
	<212> ARN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> H1097, antisentido	
15	<400> 24	
	agacugaccg ucaaagaucg c	21
	<210> 25	
20	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> H2674, sentido	
	<400> 25	
	ccuauagccg uacagacuac a	21
30	<210> 26	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> H2674, antisentido	
	<400> 26	
40	uagucuguac ggcuaauaggg c	21
	<210> 27	
	<211> 21	
45	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> H3671, sentido	
50	<400> 27	
	gcaagucggg auacuuucag u	21
55	<210> 28	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> H3671, antisentido	
	<400> 28	
65	ugaaaguauc ccgacuugca c	21

<210> 29
 <211> 9156
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (69)..(4214)

10

<400> 29

```

ccgctgcccg ctgcccgtg ccctcgcccc gcgcgccggg catgtgagcg cgggcgggcg      60

ccgtcacc atg gcc tcg ccg cgc gcc tcg cgg tgg ccg ccg ccg ctc ctg      110
      Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu
      1              5              10

ctg ctg ttg ctg ccg ctg ctg ctg ctg ccg ccg gcg gcc ccc ggg acg      158
Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr
15              20              25              30

cgg gac ccg ccg cct tcc ccg gct cgc cgc gcg ctg agc ctg gcg ccc      206
Arg Asp Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro
              35              40              45

ctc gcg gga gcg ggg ctg gag ctg cag ctg gag cgc cgc ccg gag cgc      254
Leu Ala Gly Ala Gly Leu Glu Leu Glu Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg
              50              55              60

gag ccg ccg ccc acg ccg ccc cgg gag cgc cgc ggg ccc gcg acc ccc      302
Glu Pro Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro
              65              70              75

ggc ccc agc tac agg gcc cct gag cca ggc gcc gcg aca cag cgg gga      350
Gly Pro Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly
      80              85              90

ccc tcc ggc cgg gcc ccc aga ggc ggg agc gcg gat gct gcc tgg aaa      398
Pro Ser Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys
95              100              105              110

cat tgg cca gaa agt aac act gag gcc cat gta gaa aac atc acc ttc      446
His Trp Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe
              115              120              125

tat cag aat caa gag gac ttt tca aca gtg tcc tcc aaa gag ggc gtg      494
Tyr Gln Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val
              130              135              140

atg gtt cag acc tct ggg aag agc cat gct gct tcg gat gct cca gaa      542
    
```

ES 2 888 024 T3

Met	Val	Gln	Thr	Ser	Gly	Lys	Ser	His	Ala	Ala	Ser	Asp	Ala	Pro	Glu	
		145					150					155				
aac	ctc	act	cta	ctc	gct	gaa	aca	gca	gat	gct	aga	gga	agg	agc	ggc	590
Asn	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Glu	Thr	Ala	Asp	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	
	160					165					170					
tct	tca	agt	aga	aca	aac	ttc	acc	att	ttg	cct	gtt	ggg	tac	tca	ctg	638
Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile	Leu	Pro	Val	Gly	Tyr	Ser	Leu	
175					180					185					190	
gag	ata	gca	aca	gct	ctg	act	tcc	cag	agt	ggc	aac	tta	gcc	tca	gaa	686
Glu	Ile	Ala	Thr	Ala	Leu	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Asn	Leu	Ala	Ser	Glu	
				195				200						205		
agt	ctt	cac	ctg	cca	tcc	agc	agt	tca	gag	ttc	gat	gaa	aga	att	gcc	734
Ser	Leu	His		Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Phe	Asp	Glu	Arg	Ile	Ala	
				210				215						220		
gct	ttt	caa	aca	aag	agt	gga	aca	gcc	tcg	gag	atg	gga	aca	gag	agg	782
Ala	Phe	Gln	Thr	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Glu	Met	Gly	Thr	Glu	Arg	
		225				230						235				
gcg	atg	ggg	ctg	tca	gaa	gaa	tgg	act	gtg	cac	agc	caa	gag	gcc	acc	830
Ala	Met	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Trp	Thr	Val	His	Ser	Gln	Glu	Ala	Thr	
	240					245					250					
act	tcg	gct	tgg	agc	ccg	tcc	ttt	ctt	cct	gct	ttg	gag	atg	gga	gag	878
Thr	Ser	Ala	Trp	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Pro	Ala	Leu	Glu	Met	Gly	Glu	
255					260				265						270	
ctg	acc	acg	cct	tct	agg	aag	aga	aat	tcc	tca	gga	cca	gat	ctc	tcc	926
Leu	Thr	Thr	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Asn	Ser	Ser	Gly	Pro	Asp	Leu	Ser	
				275					280					285		
tgg	ctg	cat	ttc	tac	agg	aca	gca	gct	tcc	tct	cct	ctc	tta	gac	ctt	974
Trp	Leu	His	Phe	Tyr	Arg	Thr	Ala	Ala	Ser	Ser	Pro	Leu	Leu	Asp	Leu	
			290					295					300			
tcc	tca	tct	tct	gaa	agt	aca	gag	aag	ctt	aac	aac	tcc	act	ggc	ctc	1022
Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asn	Ser	Thr	Gly	Leu	
		305					310					315				
cag	agc	tcc	tca	gtc	agt	caa	aca	aag	aca	atg	cat	gtt	gcc	acc	gtg	1070
Gln	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Thr	Lys	Thr	Met	His	Val	Ala	Thr	Val	
		320				325					330					
ttc	act	gat	ggt	ggc	ccg	aga	acg	ctg	cga	tct	ttg	acg	gtc	agt	ctg	1118
Phe	Thr	Asp	Gly	Gly	Pro	Arg	Thr	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	
335					340				345						350	
gga	cct	gtg	agc	aag	aca	gaa	ggc	ttc	ccc	aag	gac	tcc	aga	att	gcc	1166
Gly	Pro	Val	Ser	Lys	Thr	Glu	Gly	Phe	Pro	Lys	Asp	Ser	Arg	Ile	Ala	
				355				360						365		
acg	act	tca	tcc	tca	gtc	ctt	ctt	tca	ccc	tct	gca	gtg	gaa	tcg	aga	1214
Thr	Thr	Ser	Ser	Ser	Val	Leu	Leu	Ser	Pro	Ser	Ala	Val	Glu	Ser	Arg	
				370				375					380			
aga	aac	agt	aga	gta	act	ggg	aat	cca	ggg	gat	gag	gaa	ttc	att	gaa	1262
Arg	Asn	Ser	Arg	Val	Thr	Gly	Asn	Pro	Gly	Asp	Glu	Glu	Phe	Ile	Glu	
		385				390						395				

cca tcc aca gaa aat gaa ttt gga ctt acg tct ttg cgt tgg caa aat Pro Ser Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn 400 405 410	1310
gat tcc cca acc ttt gga gaa cat cag ctt gcc agc agc tct gag gtg Asp Ser Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val 415 420 425 430	1358
caa aat gga agt ccc atg tct cag act gag act gtg tct agg tca gtc Gln Asn Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val 435 440 445	1406
gca ccc atg aga ggt gga gag atc act gca cac tgg ctc ttg acc aac Ala Pro Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn 450 455 460	1454
agc aca aca tct gca gat gtg aca gga agc tct gct tca tat cct gaa Ser Thr Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu 465 470 475	1502
ggt gtg aat gct tca gtg ttg acc cag ttc tca gac tct act gta cag Gly Val Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln 480 485 490	1550
tct gga gga agt cac aca gca ttg gga gat agg agt tat tca gag tct Ser Gly Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser 495 500 505 510	1598
tca tct aca tct tcc tcg gaa agc ttg aat tca tca gca cca cgt gga Ser Ser Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly 515 520 525	1646
gaa cgt tcg atc gct ggg att agc tac ggt caa gtg cgt ggc aca gct Glu Arg Ser Ile Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly Thr Ala 530 535 540	1694
att gaa caa agg act tcc agc gac cac aca gac cac acc tac ctg tca Ile Glu Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr Leu Ser 545 550 555	1742
tct act ttc acc aaa gga gaa cgg gcg tta ctg tcc att aca gat aac Ser Thr Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr Asp Asn 560 565 570	1790
agt tca tcc tca gac att gtg gag agc tca act tct tat att aaa atc Ser Ser Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile Lys Ile 575 580 585 590	1838
tca aac tct tca cat tca gag tat tcc tcc ttt ttt cat gct cag act Ser Asn Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala Gln Thr 595 600 605	1886
gag aga agt aac atc tca tcc tat gac ggg gaa tat gct cag cct tct Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln Pro Ser 610 615 620	1934
act gag tcg cca gtt ctg cat aca tcc aac ctt ccg tcc tac aca ccc Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr Thr Pro 625 630 635	1982
acc att aat atg ccg aac act tcg gtt gtt ctg gac act gat gct gag Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp Ala Glu 640 645 650	2030

ES 2 888 024 T3

ttt gtt agt gac tcc tcc tcc tcc tct tcc tcc tcc tcc tct tct tct	2078
Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser	
655 660 665 670	
tct tca ggg cct cct ttg cct ctg ccc tct gtg tca caa tcc cac cat	2126
Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu Pro Ser Val Ser Gln Ser His His	
675 680 685	
tta ttt tca tca att tta cca tca acc agg gcc tct gtg cat cta cta	2174
Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser Thr Arg Ala Ser Val His Leu Leu	
690 695 700	
aag tct acc tct gat gca tcc aca cca tgg tct tcc tca cca tca cct	2222
Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr Pro Trp Ser Ser Ser Pro Ser Pro	
705 710 715	
tta cca gta tcc tta acg aca tct aca tct gcc cca ctt tct gtc tca	2270
Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser Val Ser	
720 725 730	
caa aca acc ttg cca cag tca tct tct acc cct gtc ctg ccc agg gca	2318
Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser Ser Thr Pro Val Leu Pro Arg Ala	
735 740 745 750	
agg gag act cct gtg act tca ttt cag aca tca aca atg aca tca ttc	2366
Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe Gln Thr Ser Thr Met Thr Ser Phe	
755 760 765	
atg aca atg ctc cat agt agt caa act gca gac ctt aag agc cag agc	2414
Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln Thr Ala Asp Leu Lys Ser Gln Ser	
770 775 780	
acc cca cac caa gag aaa gtc att aca gaa tca aag tca cca agc ctg	2462
Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile Thr Glu Ser Lys Ser Pro Ser Leu	
785 790 795	
gtg tct ctg ccc aca gag tcc acc aaa gct gta aca aca aac tct cct	2510
Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr Lys Ala Val Thr Thr Asn Ser Pro	
800 805 810	
ttg cct cca tcc tta aca gag tcc tcc aca gag caa acc ctt cca gcc	2558
Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser Ser Thr Glu Gln Thr Leu Pro Ala	
815 820 825 830	
aca agc acc aac tta gca caa atg tct cca act ttc aca act acc att	2606
Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met Ser Pro Thr Phe Thr Thr Thr Ile	
835 840 845	
ctg aag acc tct cag cct ctt atg acc act cct ggc acc ctg tca agc	2654
Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met Thr Thr Pro Gly Thr Leu Ser Ser	
850 855 860	
aca gca tct ctg gtc act ggc cct ata gcc gta cag act aca gct gga	2702
Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro Ile Ala Val Gln Thr Thr Ala Gly	
865 870 875	
aaa cag ctc tcg ctg acc cat cct gaa ata cta gtt cct caa atc tca	2750
Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro Glu Ile Leu Val Pro Gln Ile Ser	
880 885 890	
aca gaa ggt ggc atc agc aca gaa agg aac cga gtg att gtg gat gct	2798
Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala	

ES 2 888 024 T3

895	900	905	910	
acc act gga ttg atc cct ttg acc agt gta ccc aca tca gca aaa gaa Thr Thr Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu 915 920 925				2846
atg acc aca aag ctt ggc gtt aca gca gag tac agc cca gct tca cgt Met Thr Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg 930 935 940				2894
tcc ctc gga aca tct cct tct ccc caa acc aca gtt gtt tcc acg gct Ser Leu Gly Thr Ser Pro Ser Gln Thr Thr Val Val Ser Thr Ala 945 950 955				2942
gaa gac ttg gct ccc aaa tct gcc acc ttt gct gtt cag agc agc aca Gln Asp Leu Ala Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val Gln Ser Ser Thr 960 965 970				2990
cag tca cca aca aca gtg tcc tct tca gcc tca gtc aac agc tgt gct Gln Ser Pro Thr Thr Val Ser Ser Ser Ala Ser Val Asn Ser Cys Ala 975 980 985 990				3038
gtg aac cct tgt ctt cac aat ggc gaa tgc gtc gca gac aac acc agc Val Asn Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala Asp Asn Thr Ser 995 1000 1005				3086
cgt ggc tac cac tgc agg tgc ccg cct tcc tgg caa ggg gat gat Arg Gly Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp Gln Gly Asp Asp 1010 1015 1020				3131
tgc agt gtg gat gtg aat gag tgc ctg tgc aac ccc tgc cca tcc Cys Ser Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Pro Ser 1025 1030 1035				3176
aca gcc atg tgc aac aat act cag gga tcc ttt atc tgc aaa tgc Thr Ala Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe Ile Cys Lys Cys 1040 1045 1050				3221
ccg gtt ggg tac cag ttg gaa aaa ggg ata tgc aat ttg gtt aga Pro Val Gly Tyr Gln Leu Glu Lys Gly Ile Cys Asn Leu Val Arg 1055 1060 1065				3266
acc ttc gtg aca gag ttt aaa tta aag aga act ttt ctt aat aca Thr Phe Val Thr Glu Phe Lys Leu Lys Arg Thr Phe Leu Asn Thr 1070 1075 1080				3311
act gtg gaa aaa cat tca gac cta caa gaa gtt gaa aat gag atc Thr Val Glu Lys His Ser Asp Leu Gln Glu Val Glu Asn Glu Ile 1085 1090 1095				3356
acc aaa acg tta aat atg tgt ttt tca gcg tta cct agt tac atc Thr Lys Thr Leu Asn Met Cys Phe Ser Ala Leu Pro Ser Tyr Ile 1100 1105 1110				3401
cga tct aca gtt cac gcc tct agg gag tcc aac gcg gtg gtg atc Arg Ser Thr Val His Ala Ser Arg Glu Ser Asn Ala Val Val Ile 1115 1120 1125				3446
tca ctg caa aca acc ttt tcc ctg gcc tcc aat gtg acg cta ttt Ser Leu Gln Thr Thr Phe Ser Leu Ala Ser Asn Val Thr Leu Phe 1130 1135 1140				3491
gac ctg gct gat agg atg cag aaa tgt gtc aac tcc tgc aag tcc				3536

ES 2 888 024 T3

Asp	Leu	Ala	Asp	Arg	Met	Gln	Lys	Cys	Val	Asn	Ser	Cys	Lys	Ser	
			1145					1150					1155		
tct	gct	gag	gtc	tgc	cag	ctc	ttg	gga	tct	cag	agg	cgg	atc	ttt	3581
Ser	Ala	Glu	Val	Cys	Gln	Leu	Leu	Gly	Ser	Gln	Arg	Arg	Ile	Phe	
			1160					1165					1170		
aga	gcg	ggc	agc	ttg	tgc	aag	cgg	aag	agt	ccc	gaa	tgt	gac	aaa	3626
Arg	Ala	Gly	Ser	Leu	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Pro	Glu	Cys	Asp	Lys	
			1175					1180					1185		
gac	acc	tcc	atc	tgc	act	gac	ctg	gac	ggc	gtt	gcc	ctg	tgc	cag	3671
Asp	Thr	Ser	Ile	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	Gly	Val	Ala	Leu	Cys	Gln	
			1190					1195					1200		
tgc	aag	tcg	gga	tac	ttt	cag	ttc	aac	aag	atg	gac	cac	tcc	tgc	3716
Cys	Lys	Ser	Gly	Tyr	Phe	Gln	Phe	Asn	Lys	Met	Asp	His	Ser	Cys	
			1205					1210					1215		
cga	gca	tgt	gaa	gat	gga	tat	agg	ctt	gaa	aat	gaa	acc	tgc	atg	3761
Arg	Ala	Cys	Glu	Asp	Gly	Tyr	Arg	Leu	Glu	Asn	Glu	Thr	Cys	Met	
			1220					1225					1230		
agt	tgc	cca	ttt	ggc	ctt	ggt	ggt	ctc	aac	tgt	gga	aac	ccc	tat	3806
Ser	Cys	Pro	Phe	Gly	Leu	Gly	Gly	Leu	Asn	Cys	Gly	Asn	Pro	Tyr	
			1235					1240					1245		
cag	ctt	atc	act	gtg	gtg	atc	gca	gcc	gcg	gga	ggt	ggg	ctc	ctg	3851
Gln	Leu	Ile	Thr	Val	Val	Ile	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly	Leu	Leu	
			1250					1255					1260		
ctc	atc	cta	ggc	atc	gca	ctg	att	gtt	acc	tgt	tgc	aga	aag	aat	3896
Leu	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Leu	Ile	Val	Thr	Cys	Cys	Arg	Lys	Asn	
			1265					1270					1275		
aaa	aat	gac	ata	agc	aaa	ctc	atc	ttc	aaa	agt	gga	gat	ttc	caa	3941
Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Lys	Leu	Ile	Phe	Lys	Ser	Gly	Asp	Phe	Gln	
			1280					1285					1290		
atg	tcc	ccg	tat	gct	gaa	tac	ccc	aaa	aat	cct	cgc	tca	caa	gaa	3986
Met	Ser	Pro	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Pro	Lys	Asn	Pro	Arg	Ser	Gln	Glu	
			1295					1300					1305		
tgg	ggc	cga	gaa	gct	att	gaa	atg	cat	gag	aat	gga	agt	acc	aaa	4031
Trp	Gly	Arg	Glu	Ala	Ile	Glu	Met	His	Glu	Asn	Gly	Ser	Thr	Lys	
			1310					1315					1320		
aac	ctc	ctc	cag	atg	acg	gat	gtg	tac	tac	tcg	cct	aca	agt	gta	4076
Asn	Leu	Leu	Gln	Met	Thr	Asp	Val	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Thr	Ser	Val	
			1325					1330					1335		
agg	aat	cca	gaa	ctt	gaa	cga	aac	gga	ctc	tac	ccg	gcc	tac	act	4121
Arg	Asn	Pro	Glu	Leu	Glu	Arg	Asn	Gly	Leu	Tyr	Pro	Ala	Tyr	Thr	
			1340					1345					1350		
gga	ctg	cca	gga	tca	cgg	cat	tct	tgc	att	ttc	ccc	gga	cag	tat	4166
Gly	Leu	Pro	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Cys	Ile	Phe	Pro	Gly	Gln	Tyr	
			1355					1360					1365		
aac	ccg	tct	ttc	atc	agt	gat	gaa	agc	aga	aga	aga	gac	tac	ttt	4211
Asn	Pro	Ser	Phe	Ile	Ser	Asp	Glu	Ser	Arg	Arg	Arg	Asp	Tyr	Phe	
			1370					1375					1380		

taa gtccaggaga gagagggact cattgctctg agccagtcaac ctgggacctc	4264
tgctcagagg accgcaccag gaggctgcgc ccaggatttg tcgggagcca cgctgagtgg	4324
caagcaggaa gagggacagg catgcggggc gtgaccacag tggaggagac aggtggatgt	4384
ggaaccacag gctgctcatt cagcaccttt gttgttactg tgaacgtgaa tgtgggccag	4444
tatcaagaga gtctctctga gtgactgcac catggcactg gcaccagggc gactattagc	4504
cagggcagac cactagactt cagtgcaggg acctggtttt cccttcgttt gcactttagt	4564
aaattgggtg ggaggtttcc ttttggatct gttttgagac tgttccagaa agaaggcttc	4624
ctttcccgag acacttccat aggcagcaat ttggtgattc atttgacgca aaatactggc	4684
ttgttaatta ttttcctgcc cagcgctgc gtgctaaaca acagatgagg atgagcgtac	4744
cactgaagtc tgaagatgtc gccattgaac ggacagtgtt ttcatatgtt tctaggttgt	4804
cttatgctac agtttccaag ccagccccc cagtgaggaa atgtgtgagg caccgcacac	4864
aactgcaatg tgttttttaa gtcaaggatga cacatgtatt taagattttt tttttaaatc	4924
tctttgcagt taaatctcac tttttcaaac aagcctggat cagggcaaaa caacttatat	4984
ttggttttag ctggaggctc agcaggcaga ttgcaggcag gggggcactt ttcattccatg	5044
agggcccagc ctggggcctg ggactcgatc accattgtgg aggccagagg cagctgcgta	5104
tggaggagaa atgtcaaaact gaacgcaggc ttcaccactc taggaaagca gcttgttgag	5164
cccctgcagc tggatgtggt tagagggatg ggctgaatag gcaggttaga tttcctgcat	5224
caacagtgtc ttgggaagct gtgtggattc ctgaggaaga acagggagcc gagatggagc	5284
cacacatgag tttgctcacc ggctactgca gcactttgta ccagaaatct catgtccaca	5344
aaccccatgt aaactttcaa ccactcaaag ctgtttattc ggctgaagaa ataacttttt	5404
tttctcacc agtcatttgt acctctcat atggctatgt cgcaccctcc agaaacgtgg	5464
ttatacttcc agtcagtgtg ggagaactga agacttccgg ttggtcgagg aactgagggt	5524
tgaccttcgg gaaggaagtt ccactcatct tatttattat gcctgtgatg tgggtcctgc	5584
cagggagaca tccagtactc ggtgtcttta attgccacct ggggaactgt gtttattggc	5644
cttctttggg gcatcctggg tttggatgaa gtgaggggaa tacagaggtg aaagaattgt	5704
ctccaccctg aagcggggag tcccgttca catttctgga aatggtgcag ccactgggga	5764
cagttctgcc ccgggcatgg ttgtttcttc aaggctctct aaatataatc cctattctta	5824
cataatcctt ggccctgatg gttttaagca agaactcctg tgtcccatgg tctccaccac	5884
tcaccatcac cctgctgtag caagagtcct agtcagggga ggtgcatttt agtagttaca	5944
ttgcacttat ccatgagata aataaaagga gaactgtttt tatcagtgga ggctaacctt	6004
aaatttcaaa gtgtcgctt tttgaaatct tgggcctctc tctctgtaga accaatggcc	6064
ctttgtggct cagggcctcg cacctaactg gagagttctg agctcctgca gctcacctga	6124

ES 2 888 024 T3

gcccacagac taggcttctt ggctccttcc gcagcatgcc tgctcaccce cagaacccgc	6184
agctgtggga agagccatgt agggaggcta ttcccaggca tacacttcca ctgccttcag	6244
ctgacgtcac agctgacaaa tcatctcctc tatcggagcc agaagacttc agctccacaa	6304
aatgaagtgt tctgtcctga aaacattctt gggaagaatc ccaacatcga gaaaacggtg	6364
tcctgtgagt tccaacaatg cttcttggtc atgggtttct tccgtatgga gtggattaag	6424
agtgttttat tttgttggtc taactgagaa aaaaaggagg caccacaaag gttgaggtca	6484
cacagtctcc acagtttcca ggaggcgttt ggggggtggg aaggcacctc cagagcatga	6544
ggctctaagg ggacatgagt aaagcatgtc tgtgaccacg tgaggaaggg agaggccagc	6604
tgcactcctg cacgggggtc ctagctgcag aagggtcccg cctaggccga ggggaaacac	6664
ctgatagcag aagaggcctg gatgcacacc tggcacgccg aggtctctccg ccagacaca	6724
gtgtcccatg tcagcccctg cacctggggt gtgtgattca cgtgcacaga tgccacaatc	6784
ctgcaccaat atcccacaga tgggggaagg tgagaggaag gggcaagtga tgtgtaactg	6844
ctcaagagat gcttaaacct ccatagagag gagccgggag caggggcatc tgtgtgtccc	6904
gtcacacact gcagcaggga aggggtggctg gctggctccc tggcatcagt ggtttggttt	6964
aagctccaga gggctctatt gccattgtct tttcctctgc cccttgagcc agcctaaggc	7024
cctggagtct gtttctttag gcggatgaac tgacatgtc ctacccatgac caggctctgg	7084
gcaaggctcc tcacagtatc cttgagaggt gggcatggaa gtgcccattt ctacaggtaca	7144
gaaaccttca gagaggataa atagcttgcc ctgtagaagc aggactgaaa cccttgtctg	7204
cctgactccc ccagctactc tgcccactgt agcccctgc cttactgtcc tggcacaccc	7264
ctcaccatcc tgtatacctt aaatatcaaa gagggcaaga gagaaagggc tttaaagata	7324
agttatTTTT ttaaggaacc ttaatatatt ttttaagaag taaccaaatt agtgacgtga	7384
aatgcaaaaa aaaaaaaaaa aaaatgctga ctaccctttt gaaaatgtgc tttcagattg	7444
ttttttatat gtaattctta gacacttgct attaagaaaa tagtggctgg cttgtgctca	7504
gcaagaagca cactggcacg tggctttggt ataggaagtg gaaggcaagg acctgggttt	7564
ctgacaagtg cagtcagaca tacacatcca tctgagagct gcttgccctg ttcccgtggt	7624
aaggccatgg ctcccacata ctggaagcat atttttgtga actgttttca gaattgggaa	7684
catattcagt ggaatgtctt aaacgctgac acatcttcct cctttgaggg gaagtatatt	7744
ttcagaagca gctaagacat ttagagccaa aattgctgat aggtgggttca gtcaagttgg	7804
ctgatggcat ctgaggtcaa aaactaagat gtgacgattg agttcttaaa gaggtaactc	7864
ttaaagtggg cccaaggagg aaggcagcat ctttggaact ctaggctgga tggctaccca	7924
agaatatgcc attgaaggat gacacctatt cagatgtgaa agttcccaga gcaggcacct	7984

ttgggtcacc caccacgtgt ggcttttttg tgctgcctg aaactgtgtt gccccctggt 8044
 gagatgcccg ggtgtcctgt aagccgattt aactctgcct gaggaagagg agctgtccac 8104
 tccagttgcc cttgggctaag tttagcctaa cacacagggt tttgacccat agttctaaaa 8164
 tacacaaatt ttgagactac agcacttctt tggaagagg aagaatgcaa agttcagtat 8224
 ttcaatactt tgtattttac ttgaaattac ccttagtagc atcttttttt tcctgtctga 8284
 aagcttttgt gtggatgaga agggacattt catttcctcc cttaacaaag tgtcattctg 8344
 aggttctcat gtgtgttttt ggaaatagag atactggttt tgtagagttt gcctttgggt 8404
 atgttttctt tttttcttaa atctccaagg aagagaactg actaaaatag taggaacatg 8464
 aaagtattaa atgccaatta atttgttgta gtaaagtatc ttcattagcg ttatactcca 8524
 tcatatctgg tgtaaaactgc tcacagaaaa ccctatgaaa ccaaaggggg accattcagg 8584
 tctaaaaagc gacaggtccg agactgggtc tgtcacctgg gcattttcaa agaggacatt 8644
 ttgaagaatt tgcattttca gattttttaa atgcacttaa catacttcat tacagatttc 8704
 ttgggtaggg aggatgggat agggcaggga tgggatggag tcagttctgc ctgggaaact 8764
 aatccgaatc atttaccttt ctgtattaac cttggcctgt cctaaaaaga gaacgactgt 8824
 ttcatcatga gttgctctga gttttgttaa tgtttgtgtt ggtggattga cgggtaaatg 8884
 aagcatttag ctggaatatg aactttggga gttttcatgt tgtcctggat ttctctttgt 8944
 aaacctttaa accttagccc ctggttgatt gtgttaaacc cattatgaga atgttattta 9004
 aagttgtatt ataattgcaa cctccactaa ttattcagta ctgtagcagc aaagtattat 9064
 ttgtaagaat ttggttattt ttatacttat atccactcta agtctggcgt tctagtcagt 9124
 aaaatgatgc aataaaatta atatcatttt ca 9156

<210> 30
 <211> 1381
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro
50 55 60

ES 2 888 024 T3

Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro
 65 70 75 80
 Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly Pro Ser
 85 90 95
 Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys His Trp
 100 105 110
 Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe Tyr Gln
 115 120 125
 Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val Met Val
 130 135 140
 Gln Thr Ser Gly Lys Ser His Ala Ala Ser Asp Ala Pro Glu Asn Leu
 145 150 155 160
 Thr Leu Leu Ala Glu Thr Ala Asp Ala Arg Gly Arg Ser Gly Ser Ser
 165 170 175
 Ser Arg Thr Asn Phe Thr Ile Leu Pro Val Gly Tyr Ser Leu Glu Ile
 180 185 190
 Ala Thr Ala Leu Thr Ser Gln Ser Gly Asn Leu Ala Ser Glu Ser Leu
 195 200 205
 His Leu Pro Ser Ser Ser Ser Glu Phe Asp Glu Arg Ile Ala Ala Phe
 210 215 220
 Gln Thr Lys Ser Gly Thr Ala Ser Glu Met Gly Thr Glu Arg Ala Met
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Glu Glu Trp Thr Val His Ser Gln Glu Ala Thr Thr Ser
 245 250 255
 Ala Trp Ser Pro Ser Phe Leu Pro Ala Leu Glu Met Gly Glu Leu Thr
 260 265 270
 Thr Pro Ser Arg Lys Arg Asn Ser Ser Gly Pro Asp Leu Ser Trp Leu
 275 280 285
 His Phe Tyr Arg Thr Ala Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser
 290 295 300
 Ser Ser Glu Ser Thr Glu Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser
 305 310 315 320

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

					565					570					575				
Ser	Ser	Asp	Ile	Val	Glu	Ser	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ile	Lys	Ile	Ser	Asn				
			580						585						590				
Ser	Ser	His	Ser	Glu	Tyr	Ser	Ser	Phe	Phe	His	Ala	Gln	Thr	Glu	Arg				
			595						600						605				
Ser	Asn	Ile	Ser	Ser	Tyr	Asp	Gly	Glu	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Thr	Glu				
		610						615						620					
Ser	Pro	Val	Leu	His	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Tyr	Thr	Pro	Thr	Ile				
625					630						635						640		
Asn	Met	Pro	Asn	Thr	Ser	Val	Val	Leu	Asp	Thr	Asp	Ala	Glu	Phe	Val				
				645						650						655			
Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser				
			660						665						670				
Gly	Pro	Pro	Leu	Pro	Leu	Pro	Ser	Val	Ser	Gln	Ser	His	His	Leu	Phe				
			675						680						685				
Ser	Ser	Ile	Leu	Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Ser	Val	His	Leu	Leu	Lys	Ser				
		690						695						700					
Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Trp	Ser	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro				
705					710						715						720		
Val	Ser	Leu	Thr	Thr	Ser	Thr	Ser	Ala	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Thr				
				725						730						735			
Thr	Leu	Pro	Gln	Ser	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Leu	Pro	Arg	Ala	Arg	Glu				
			740						745						750				
Thr	Pro	Val	Thr	Ser	Phe	Gln	Thr	Ser	Thr	Met	Thr	Ser	Phe	Met	Thr				
			755						760						765				
Met	Leu	His	Ser	Ser	Gln	Thr	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Gln	Ser	Thr	Pro				
		770						775						780					
His	Gln	Glu	Lys	Val	Ile	Thr	Glu	Ser	Lys	Ser	Pro	Ser	Leu	Val	Ser				
785					790						795						800		
Leu	Pro	Thr	Glu	Ser	Thr	Lys	Ala	Val	Thr	Thr	Asn	Ser	Pro	Leu	Pro				
				805						810						815			

ES 2 888 024 T3

Pro Ser Leu Thr Glu Ser Ser Thr Glu Gln Thr Leu Pro Ala Thr Ser
 820 825 830
 Thr Asn Leu Ala Gln Met Ser Pro Thr Phe Thr Thr Thr Ile Leu Lys
 835 840 845
 Thr Ser Gln Pro Leu Met Thr Thr Pro Gly Thr Leu Ser Ser Thr Ala
 850 855 860
 Ser Leu Val Thr Gly Pro Ile Ala Val Gln Thr Thr Ala Gly Lys Gln
 865 870 875 880
 Leu Ser Leu Thr His Pro Glu Ile Leu Val Pro Gln Ile Ser Thr Glu
 885 890 895
 Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala Thr Thr
 900 905 910
 Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu Met Thr
 915 920 925
 Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg Ser Leu
 930 935 940
 Gly Thr Ser Pro Ser Pro Gln Thr Thr Val Val Ser Thr Ala Glu Asp
 945 950 955 960
 Leu Ala Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val Gln Ser Ser Thr Gln Ser
 965 970 975
 Pro Thr Thr Val Ser Ser Ser Ala Ser Val Asn Ser Cys Ala Val Asn
 980 985 990
 Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala Asp Asn Thr Ser Arg Gly
 995 1000 1005
 Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp Gln Gly Asp Asp Cys Ser
 1010 1015 1020
 Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Pro Ser Thr Ala
 1025 1030 1035
 Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe Ile Cys Lys Cys Pro Val
 1040 1045 1050
 Gly Tyr Gln Leu Glu Lys Gly Ile Cys Asn Leu Val Arg Thr Phe
 1055 1060 1065

ES 2 888 024 T3

Val	Thr	Glu	Phe	Lys	Leu	Lys	Arg	Thr	Phe	Leu	Asn	Thr	Thr	Val
1070						1075					1080			
Glu	Lys	His	Ser	Asp	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Asn	Glu	Ile	Thr	Lys
1085						1090					1095			
Thr	Leu	Asn	Met	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Pro	Ser	Tyr	Ile	Arg	Ser
1100						1105					1110			
Thr	Val	His	Ala	Ser	Arg	Glu	Ser	Asn	Ala	Val	Val	Ile	Ser	Leu
1115						1120					1125			
Gln	Thr	Thr	Phe	Ser	Leu	Ala	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Phe	Asp	Leu
1130						1135					1140			
Ala	Asp	Arg	Met	Gln	Lys	Cys	Val	Asn	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Ala
1145						1150					1155			
Glu	Val	Cys	Gln	Leu	Leu	Gly	Ser	Gln	Arg	Arg	Ile	Phe	Arg	Ala
1160						1165					1170			
Gly	Ser	Leu	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Pro	Glu	Cys	Asp	Lys	Asp	Thr
1175						1180					1185			
Ser	Ile	Cys	Thr	Asp	Leu	Asp	Gly	Val	Ala	Leu	Cys	Gln	Cys	Lys
1190						1195					1200			
Ser	Gly	Tyr	Phe	Gln	Phe	Asn	Lys	Met	Asp	His	Ser	Cys	Arg	Ala
1205						1210					1215			
Cys	Glu	Asp	Gly	Tyr	Arg	Leu	Glu	Asn	Glu	Thr	Cys	Met	Ser	Cys
1220						1225					1230			
Pro	Phe	Gly	Leu	Gly	Gly	Leu	Asn	Cys	Gly	Asn	Pro	Tyr	Gln	Leu
1235						1240					1245			
Ile	Thr	Val	Val	Ile	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly	Leu	Leu	Leu	Ile
1250						1255					1260			
Leu	Gly	Ile	Ala	Leu	Ile	Val	Thr	Cys	Cys	Arg	Lys	Asn	Lys	Asn
1265						1270					1275			
Asp	Ile	Ser	Lys	Leu	Ile	Phe	Lys	Ser	Gly	Asp	Phe	Gln	Met	Ser
1280						1285					1290			
Pro	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Pro	Lys	Asn	Pro	Arg	Ser	Gln	Glu	Trp	Gly
1295						1300					1305			

ES 2 888 024 T3

Arg Glu Ala Ile Glu Met His Glu Asn Gly Ser Thr Lys Asn Leu
1310 1315 1320

Leu Gln Met Thr Asp Val Tyr Tyr Ser Pro Thr Ser Val Arg Asn
1325 1330 1335

Pro Glu Leu Glu Arg Asn Gly Leu Tyr Pro Ala Tyr Thr Gly Leu
1340 1345 1350

Pro Gly Ser Arg His Ser Cys Ile Phe Pro Gly Gln Tyr Asn Pro
1355 1360 1365

Ser Phe Ile Ser Asp Glu Ser Arg Arg Arg Asp Tyr Phe
1370 1375 1380

<210> 31

<211> 1012

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 31

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro
50 55 60

Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro
65 70 75 80

Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly Pro Ser
85 90 95

Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys His Trp
100 105 110

Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe Tyr Gln
115 120 125

Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val Met Val
130 135 140

10

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

Asn	Met	Pro	Asn	Thr	Ser	Val	Val	Leu	Asp	Thr	Asp	Ala	Glu	Phe	Val
645															
Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
660															
Gly	Pro	Pro	Leu	Pro	Leu	Pro	Ser	Val	Ser	Gln	Ser	His	His	Leu	Phe
675															
Ser	Ser	Ile	Leu	Pro	Ser	Thr	Arg	Ala	Ser	Val	His	Leu	Leu	Lys	Ser
690															
Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Trp	Ser	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro
705															
Val	Ser	Leu	Thr	Thr	Ser	Thr	Ser	Ala	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Thr
725															
Thr	Leu	Pro	Gln	Ser	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Leu	Pro	Arg	Ala	Arg	Glu
740															
Thr	Pro	Val	Thr	Ser	Phe	Gln	Thr	Ser	Thr	Met	Thr	Ser	Phe	Met	Thr
755															
Met	Leu	His	Ser	Ser	Gln	Thr	Ala	Asp	Leu	Lys	Ser	Gln	Ser	Thr	Pro
770															
His	Gln	Glu	Lys	Val	Ile	Thr	Glu	Ser	Lys	Ser	Pro	Ser	Leu	Val	Ser
785															
Leu	Pro	Thr	Glu	Ser	Thr	Lys	Ala	Val	Thr	Thr	Asn	Ser	Pro	Leu	Pro
805															
Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Ser	Ser	Thr	Glu	Gln	Thr	Leu	Pro	Ala	Thr	Ser
820															
Thr	Asn	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Pro	Thr	Phe	Thr	Thr	Thr	Ile	Leu	Lys
835															
Thr	Ser	Gln	Pro	Leu	Met	Thr	Thr	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala
850															
Ser	Leu	Val	Thr	Gly	Pro	Ile	Ala	Val	Gln	Thr	Thr	Ala	Gly	Lys	Gln
865															
Leu	Ser	Leu	Thr	His	Pro	Glu	Ile	Leu	Val	Pro	Gln	Ile	Ser	Thr	Glu
885															
890															
895															

ES 2 888 024 T3

Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala Thr Thr
900 905 910

Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu Met Thr
915 920 925

Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg Ser Leu
930 935 940

Gly Thr Ser Pro Ser Pro Gln Thr Thr Val Val Ser Thr Ala Glu Asp
945 950 955 960

Leu Ala Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val Gln Ser Ser Thr Gln Ser
965 970 975

Pro Thr Thr Val Ser Ser Ser Ala Ser Gly Lys Thr Gln Ser His Lys
980 985 990

His Met Leu Thr Ala Arg Pro Ser Pro Ala Leu Arg Ala Thr Trp Gly
995 1000 1005

Ser Gly Phe Met
1010

<210> 32

<211> 4464

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

10 <222> (1) .. (4461)

<400> 32

atg gcc tcg ccg cgc gcc tcg cgg tgg ccg ccg ccg ctc ctg ctg ctg 48
Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

ttg ctg ccg ctg ctg ctg ctg ccg ccg gcg gcc ccc ggg acg cgg gac 96
Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

ccg ccg cct tcc ccg gct cgc cgc gcg ctg agc ctg gcg ccc ctc gcg 144
Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

gga gcg ggg ctg gag ctg cag ctg gag cgc cgc ccg gag cgc gag ccg 192
Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro
50 55 60

ccg ccc acg ccg ccc ccg gag cgc cgc ggg ccc gcg acc ccc ggc ccc 240
Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro
65 70 75 80

15

ES 2 888 024 T3

agc tac agg gcc cct gag cca ggc gcc gcg aca cag cgg gga ccc tcc Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly Pro Ser 85 90 95	288
ggc cgg gcc ccc aga ggc ggg agc gcg gat gct gcc tgg aaa cat tgg Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys His Trp 100 105 110	336
cca gaa agt aac act gag gcc cat gta gaa aac atc acc ttc tat cag Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe Tyr Gln 115 120 125	384
aat caa gag gac ttt tca aca gtg tcc tcc aaa gag ggc gtg atg gtt Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val Met Val 130 135 140	432
cag acc tct ggg aag agc cat gct gct tcg gat gct cca gaa aac ctc Gln Thr Ser Gly Lys Ser His Ala Ala Ser Asp Ala Pro Glu Asn Leu 145 150 155 160	480
act cta ctc gct gaa aca gca gat gct aga gga agg agc ggc tct tca Thr Leu Leu Ala Glu Thr Ala Asp Ala Arg Gly Arg Ser Gly Ser Ser 165 170 175	528
agt aga aca aac ttc acc att ttg cct gtt ggg tac tca ctg gag ata Ser Arg Thr Asn Phe Thr Ile Leu Pro Val Gly Tyr Ser Leu Glu Ile 180 185 190	576
gca aca gct ctg act tcc cag agt ggc aac tta gcc tcg gaa agt ctt Ala Thr Ala Leu Thr Ser Gln Ser Gly Asn Leu Ala Ser Glu Ser Leu 195 200 205	624
cac ctg cca tcc agc agt tca gag ttc gat gaa aga att gcc gct ttt His Leu Pro Ser Ser Ser Ser Glu Phe Asp Glu Arg Ile Ala Ala Phe 210 215 220	672
caa aca aag agt gga aca gcc tcg gag atg gga aca gag agg gcg atg Gln Thr Lys Ser Gly Thr Ala Ser Glu Met Gly Thr Glu Arg Ala Met 225 230 235 240	720
ggg ctg tca gaa gaa tgg act gtg cac agc caa gag gcc acc act tcg Gly Leu Ser Glu Thr Trp Thr Val His Ser Gln Glu Ala Thr Thr Ser 245 250 255	768
gct tgg agc ccg tcc ttt ctt cct gct ttg gag atg gga gag ctg acc Ala Trp Ser Pro Ser Phe Leu Pro Ala Leu Glu Met Gly Glu Leu Thr 260 265 270	816
acg cct tct agg aag aga aat tcc tca gga cca gat ctc tcc tgg ctg Thr Pro Ser Arg Lys Arg Asn Ser Ser Gly Pro Asp Leu Ser Trp Leu 275 280 285	864
cat ttc tac agg aca gca gct tcc tct cct ctc tta gac ctt tcc tca His Phe Tyr Arg Thr Ala Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser 290 295 300	912
tct tct gaa agt aca gag aag ctt aac aac tcc act ggc ctc cag agc Ser Ser Glu Ser Thr Glu Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser 305 310 315 320	960
tcc tca gtc agt caa aca aag aca atg cat gtt gcc acc gtg ttc act Ser Ser Val Ser Gln Thr Lys Thr Met His Val Ala Thr Val Phe Thr 1008	

ES 2 888 024 T3

325	330	335	
gat ggt ggc ccg aga acg ctg cga tct ttg acg gtc agt ctg gga cct Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro 340 345 350			1056
gtg agc aag aca gaa ggc ttc ccc aag gac tcc aga att gcc acg act Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr 355 360 365			1104
tca tcc tca gtc ctt ctt tca ccc tct gca gtg gaa tcg aga aga aac Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn 370 375 380			1152
agt aga gta act ggg aat cca ggg gat gag gaa ttc att gaa cca tcc Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser 385 390 395 400			1200
aca gaa aat gaa ttt gga ctt acg tct ttg cgt tgg caa aat gat tcc Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser 405 410 415			1248
cca acc ttt gga gaa cat cag ctt gcc agc agc tct gag gtg caa aat Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn 420 425 430			1296
gga agt ccc atg tct cag act gag act gtg tct agg tca gtc gca ccc Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro 435 440 445			1344
atg aga ggt gga gag atc act gca cac tgg ctc ttg acc aac agc aca Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn Ser Thr 450 455 460			1392
aca tct gca gat gtg aca gga agc tct gct tca tat cct gaa ggt gtg Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu Gly Val 465 470 475 480			1440
aat gct tca gtg ttg acc cag ttc tca gac tct act gta cag tct gga Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln Ser Gly 485 490 495			1488
gga agt cac aca gca ttg gga gat agg agt tat tca gag tct tca tct Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Ser 500 505 510			1536
aca tct tcc tcg gaa agc ttg aat tca tca gca cca cgt gga gaa cgt Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly Glu Arg 515 520 525			1584
tcg acc ttg gaa gac agc cga gag cca ggc caa gca cta ggt gac agt Ser Thr Leu Glu Asp Ser Arg Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Asp Ser 530 535 540			1632
tcc gcc aat gca gag gac agg act tct ggg gtg ccc tct ctc ggc acc Ser Ala Asn Ala Glu Asp Arg Thr Ser Gly Val Pro Ser Leu Gly Thr 545 550 555 560			1680
cac acc ttg gct act gtc act gga aac ggg gaa cgc aca ctg cgg tct His Thr Leu Ala Thr Val Thr Gly Asn Gly Glu Arg Thr Leu Arg Ser 565 570 575			1728
gtc acc ctc acc aac acc agc atg agc acg act tct ggg gaa gca ggc			1776

ES 2 888 024 T3

Val	Thr	Leu	Thr	Asn	Thr	Ser	Met	Ser	Thr	Thr	Ser	Gly	Glu	Ala	Gly	
			580					585					590			
agc	cct	gca	gcg	gcc	atg	ccc	caa	gaa	aca	gag	ggg	gcc	tct	ctg	cac	1824
Ser	Pro	Ala	Ala	Ala	Met	Pro	Gln	Glu	Thr	Glu	Gly	Ala	Ser	Leu	His	
		595					600					605				
gta	aac	gtg	acg	gac	gac	atg	ggc	ctg	gtc	tca	cgg	tca	ctg	gcc	gcc	1872
Val	Asn	Val	Thr	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Val	Ser	Arg	Ser	Leu	Ala	Ala	
	610					615					620					
tcc	agt	gca	ctc	gga	gtc	gct	ggg	att	agc	tac	ggg	caa	gtg	cgt	ggc	1920
Ser	Ser	Ala	Leu	Gly	Val	Ala	Gly	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gln	Val	Arg	Gly	
	625				630					635					640	
aca	gct	att	gaa	caa	agg	act	tcc	agc	gac	cac	aca	gac	cac	acc	tac	1968
Thr	Ala	Ile	Glu	Gln	Arg	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Thr	Asp	His	Thr	Tyr	
				645					650					655		
ctg	tca	tct	act	ttc	acc	aaa	gga	gaa	cgg	gcg	tta	ctg	tcc	att	aca	2016
Leu	Ser	Ser	Thr	Phe	Thr	Lys	Gly	Glu	Arg	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Thr	
			660					665					670			
gat	aac	agt	tca	tcc	tca	gac	att	gtg	gag	agc	tca	act	tct	tat	att	2064
Asp	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Val	Glu	Ser	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ile	
		675					680					685				
aaa	atc	tca	aac	tct	tca	cat	tca	gag	tat	tcc	tcc	ttt	ttt	cat	gct	2112
Lys	Ile	Ser	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Glu	Tyr	Ser	Ser	Phe	Phe	His	Ala	
	690					695				700						
cag	act	gag	aga	agt	aac	atc	tca	tcc	tat	gac	ggg	gaa	tat	gct	cag	2160
Gln	Thr	Glu	Arg	Ser	Asn	Ile	Ser	Ser	Tyr	Asp	Gly	Glu	Tyr	Ala	Gln	
	705				710					715					720	
cct	tct	act	gag	tcg	cca	gtt	ctg	cat	aca	tcc	aac	ctt	ccg	tcc	tac	2208
Pro	Ser	Thr	Glu	Ser	Pro	Val	Leu	His	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Tyr	
				725					730					735		
aca	ccc	acc	att	aat	atg	ccg	aac	act	tcg	gtt	gtt	ctg	gac	act	gat	2256
Thr	Pro	Thr	Ile	Asn	Met	Pro	Asn	Thr	Ser	Val	Val	Leu	Asp	Thr	Asp	
			740					745					750			
gct	gag	ttt	gtt	agt	gac	tcc	tcc	tcc	tcc	tct	tcc	tcc	tcc	tcc	tcc	2304
Ala	Glu	Phe	Val	Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	
		755					760					765				
tct	tcc	tcc	tcc	tcc	tct	tct	tct	tct	tca	ggg	cct	cct	ttg	cct	ctg	2352
Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Pro	Pro	Leu	Pro	Leu	
		770				775					780					
ccc	tct	gtg	tca	caa	tcc	cac	cat	tta	ttt	tca	tca	att	tta	cca	tca	2400
Pro	Ser	Val	Ser	Gln	Ser	His	His	Leu	Phe	Ser	Ser	Ile	Leu	Pro	Ser	
					790					795					800	
acc	agg	gcc	tct	gtg	cat	cta	cta	aag	tct	acc	tct	gat	gca	tcc	aca	2448
Thr	Arg	Ala	Ser	Val	His	Leu	Leu	Lys	Ser	Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Thr	
				805					810					815		
cca	tgg	tct	tcc	tca	cca	tca	cct	tta	cca	gta	tcc	tta	acg	aca	tct	2496
Pro	Trp	Ser	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Thr	Thr	Ser	
			820					825					830			

ES 2 888 024 T3

aca tct gcc cca ctt tct gtc tca caa aca acc ttg cca cag tca tct Thr Ser Ala Pro Leu Ser Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser 835 840 845	2544
tct acc cct gtc ctg ccc agg gca agg gag act cct gtg act tca ttt Ser Thr Pro Val Leu Pro Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe 850 855 860	2592
cag aca tca aca atg aca tca ttc atg aca atg ctc cat agt agt caa Gln Thr Ser Thr Met Thr Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln 865 870 875 880	2640
act gca gac ctt aag agc cag agc acc cca cac caa gag aaa gtc att Thr Ala Asp Leu Lys Ser Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile 885 890 895	2688
aca gaa tca aag tca cca agc ctg gtg tct ctg ccc aca gag tcc acc Thr Glu Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr 900 905 910	2736
aaa gct gta aca aca aac tct cct ttg cct cca tcc tta aca gag tcc Lys Ala Val Thr Thr Asn Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser 915 920 925	2784
tcc aca gag caa acc ctt cca gcc aca agc acc aac tta gca caa atg Ser Thr Glu Gln Thr Leu Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met 930 935 940	2832
tct cca act ttc aca act acc att ctg aag acc tct cag cct ctt atg Ser Pro Thr Phe Thr Thr Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met 945 950 955 960	2880
acc act cct ggc acc ctg tca agc aca gca tct ctg gtc act ggc cct Thr Thr Pro Gly Thr Leu Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro 965 970 975	2928
ata gcc gta cag act aca gct gga aaa cag ctc tcg ctg acc cat cct Ile Ala Val Gln Thr Thr Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro 980 985 990	2976
gaa ata cta gtt cct caa atc tca aca gaa ggt ggc atc agc aca gaa Glu Ile Leu Val Pro Gln Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu 995 1000 1005	3024
agg aac cga gtg att gtg gat gct acc tct gga ttg atc cct ttg Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala Thr Ser Gly Leu Ile Pro Leu 1010 1015 1020	3069
acc agt gta ccc aca tca gca aaa gaa atg acc aca aag ctt ggc Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly 1025 1030 1035	3114
gtt aca gca gag tac agc cca gct tca cgt tcc ctc gga aca tct Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser 1040 1045 1050	3159
cct tct ccc caa acc aca gtt gtt tcc acg gct gaa gac ttg gct Pro Ser Pro Gln Thr Thr Val Val Ser Thr Ala Glu Asp Leu Ala 1055 1060 1065	3204
ccc aaa tct gcc acc ttt gct gtt cag agc agc aca cag tca cca Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val Gln Ser Ser Thr Gln Ser Pro 1070 1075 1080	3249

ES 2 888 024 T3

aca aca ctg tcc tct tca gcc tca gtc aac agc tgt gct gtg aac Thr Thr Leu Ser Ser Ser Ala Ser Val Asn Ser Cys Ala Val Asn 1085 1090 1095	3294
cct tgt ctt cac aat ggc gaa tgc gtc gca gac aac acc agc cgt Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala Asp Asn Thr Ser Arg 1100 1105 1110	3339
ggc tac cac tgc agg tgc ccg cct tcc tgg caa ggg gat gat tgc Gly Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp Gln Gly Asp Asp Cys 1115 1120 1125	3384
agt gtg gat gtg aat gag tgc ctg tcg aac ccc tgc cca tcc aca Ser Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Pro Ser Thr 1130 1135 1140	3429
gcc atg tgc aac aat act cag gga tcc ttt atc tgc aaa tgc ccg Ala Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe Ile Cys Lys Cys Pro 1145 1150 1155	3474
gtt ggg tac cag ttg gaa aaa ggg ata tgc aat ttg gtt aga acc Val Gly Tyr Gln Leu Glu Lys Gly Ile Cys Asn Leu Val Arg Thr 1160 1165 1170	3519
ttc gtg aca gag ttt aaa tta aag aga act ttt ctt aat aca act Phe Val Thr Glu Phe Lys Leu Lys Arg Thr Phe Leu Asn Thr Thr 1175 1180 1185	3564
gtg gaa aaa cat tca gac cta caa gaa gtt gaa aat gag atc acc Val Glu Lys His Ser Asp Leu Gln Glu Val Glu Asn Glu Ile Thr 1190 1195 1200	3609
aaa acg tta aat atg tgt ttt tca gcg tta cct agt tac atc cga Lys Thr Leu Asn Met Cys Phe Ser Ala Leu Pro Ser Tyr Ile Arg 1205 1210 1215	3654
tct aca gtt cac gcc tct agg gag tcc aac gcg gtg gtg atc tca Ser Thr Val His Ala Ser Arg Glu Ser Asn Ala Val Val Ile Ser 1220 1225 1230	3699
ctg caa aca acc ttt tcc ctg gcc tcc aat gtg acg cta ttt gac Leu Gln Thr Thr Phe Ser Leu Ala Ser Asn Val Thr Leu Phe Asp 1235 1240 1245	3744
ctg gct gat agg atg cag aaa tgt gtc aac tcc tgc aag tcc tct Leu Ala Asp Arg Met Gln Lys Cys Val Asn Ser Cys Lys Ser Ser 1250 1255 1260	3789
gct gag gtc tgc cag ctg ttg gga tct cag agg cgg atc ttt aga Ala Glu Val Cys Gln Leu Leu Gly Ser Gln Arg Arg Ile Phe Arg 1265 1270 1275	3834
gcg ggc agc ttg tgc aag cgg aag agt ccc gaa tgt gac aaa gac Ala Gly Ser Leu Cys Lys Arg Lys Ser Pro Glu Cys Asp Lys Asp 1280 1285 1290	3879
acc tcc atc tgc act gac ctg gac ggc gtt gcc ctg tgc cag tgc Thr Ser Ile Cys Thr Asp Leu Asp Gly Val Ala Leu Cys Gln Cys 1295 1300 1305	3924
aag tcg gga tac ttt cag ttc aac aag atg gac cac tcc tgc cga Lys Ser Gly Tyr Phe Gln Phe Asn Lys Met Asp His Ser Cys Arg 1310 1315 1320	3969

ES 2 888 024 T3

1310	1315	1320	
gca tgt gaa gat gga tat agg	ctt gaa aat gaa acc	tgc atg agt	4014
Ala Cys Glu Asp Gly Tyr Arg	Leu Glu Asn Glu Thr	Cys Met Ser	
1325	1330	1335	
tgc cca ttt ggc ctt ggt ggt	ctc aac tgt gga aac	ccc tat cag	4059
Cys Pro Phe Gly Leu Gly Gly	Leu Asn Cys Gly Asn	Pro Tyr Gln	
1340	1345	1350	
ctt atc act gtg gtg atc gca	gcc gcg gga ggt ggg	ctc ctg ctc	4104
Leu Ile Thr Val Val Ile Ala	Ala Ala Gly Gly Gly	Leu Leu Leu	
1355	1360	1365	
atc cta ggc atc gca ctg att	gtt acc tgt tgc aga	aag aat aaa	4149
Ile Leu Gly Ile Ala Leu Ile	Val Thr Cys Cys Arg	Lys Asn Lys	
1370	1375	1380	
aat gac ata agc aaa ctc atc	ttc aaa agt gga gat	ttc caa atg	4194
Asn Asp Ile Ser Lys Leu Ile	Phe Lys Ser Gly Asp	Phe Gln Met	
1385	1390	1395	
tcc cca tat gct gaa tac ccc	aaa aat cct cgc tca	caa gaa tgg	4239
Ser Pro Tyr Ala Glu Tyr Pro	Lys Asn Pro Arg Ser	Gln Glu Trp	
1400	1405	1410	
ggc cga gaa gct att gaa atg	cat gag aat gga agt	acc aaa aac	4284
Gly Arg Glu Ala Ile Glu Met	His Glu Asn Gly Ser	Thr Lys Asn	
1415	1420	1425	
ctc ctc cag atg acg gat gtg	tac tac tcg cct aca	agt gta agg	4329
Leu Leu Gln Met Thr Asp Val	Tyr Tyr Ser Pro Thr	Ser Val Arg	
1430	1435	1440	
aat cca gaa ctt gaa cga aac	gga ctc tac ccg gcc	tac act gga	4374
Asn Pro Glu Leu Glu Arg Asn	Gly Leu Tyr Pro Ala	Tyr Thr Gly	
1445	1450	1455	
ctg cca gga tca cgg cat tct	tgc att ttc ccc gga	cag tat aac	4419
Leu Pro Gly Ser Arg His Ser	Cys Ile Phe Pro Gly	Gln Tyr Asn	
1460	1465	1470	
ccg tct ttc atc agt gat gaa	agc aga aga aga gac	tac ttt taa	4464
Pro Ser Phe Ile Ser Asp Glu	Ser Arg Arg Arg Asp	Tyr Phe	
1475	1480	1485	

<210> 33
 <211> 1487
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 33

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

His Phe Tyr Arg Thr Ala Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser
 290 295 300
 Ser Ser Glu Ser Thr Glu Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser
 305 310 315 320
 Ser Ser Val Ser Gln Thr Lys Thr Met His Val Ala Thr Val Phe Thr
 325 330 335
 Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro
 340 345 350
 Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr
 355 360 365
 Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn
 370 375 380
 Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser
 385 390 395 400
 Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser
 405 410 415
 Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn
 420 425 430
 Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro
 435 440 445
 Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn Ser Thr
 450 455 460
 Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu Gly Val
 465 470 475 480
 Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln Ser Gly
 485 490 495
 Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Ser
 500 505 510
 Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly Glu Arg
 515 520 525
 Ser Thr Leu Glu Asp Ser Arg Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Asp Ser
 530 535 540

ES 2 888 024 T3

Ser Ala Asn Ala Glu Asp Arg Thr Ser Gly Val Pro Ser Leu Gly Thr
 545 550 555 560
 His Thr Leu Ala Thr Val Thr Gly Asn Gly Glu Arg Thr Leu Arg Ser
 565 570 575
 Val Thr Leu Thr Asn Thr Ser Met Ser Thr Thr Ser Gly Glu Ala Gly
 580 585 590
 Ser Pro Ala Ala Ala Met Pro Gln Glu Thr Glu Gly Ala Ser Leu His
 595 600 605
 Val Asn Val Thr Asp Asp Met Gly Leu Val Ser Arg Ser Leu Ala Ala
 610 615 620
 Ser Ser Ala Leu Gly Val Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly
 625 630 635 640
 Thr Ala Ile Glu Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr
 645 650 655
 Leu Ser Ser Thr Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr
 660 665 670
 Asp Asn Ser Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile
 675 680 685
 Lys Ile Ser Asn Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala
 690 695 700
 Gln Thr Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln
 705 710 715 720
 Pro Ser Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr
 725 730 735
 Thr Pro Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp
 740 745 750
 Ala Glu Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 755 760 765
 Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu
 770 775 780
 Pro Ser Val Ser Gln Ser His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser
 785 790 795 800

ES 2 888 024 T3

Thr Arg Ala Ser Val His Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr
 805 810 815
 Pro Trp Ser Ser Ser Pro Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser
 820 825 830
 Thr Ser Ala Pro Leu Ser Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser
 835 840 845
 Ser Thr Pro Val Leu Pro Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe
 850 855 860
 Gln Thr Ser Thr Met Thr Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln
 865 870 875 880
 Thr Ala Asp Leu Lys Ser Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile
 885 890 895
 Thr Glu Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr
 900 905 910
 Lys Ala Val Thr Thr Asn Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser
 915 920 925
 Ser Thr Glu Gln Thr Leu Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met
 930 935 940
 Ser Pro Thr Phe Thr Thr Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met
 945 950 955 960
 Thr Thr Pro Gly Thr Leu Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro
 965 970 975
 Ile Ala Val Gln Thr Thr Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro
 980 985 990
 Glu Ile Leu Val Pro Gln Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu
 995 1000 1005
 Arg Asn Arg Val Ile Val Asp Ala Thr Ser Gly Leu Ile Pro Leu
 1010 1015 1020
 Thr Ser Val Pro Thr Ser Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly
 1025 1030 1035
 Val Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser

ES 2 888 024 T3

1040		1045		1050
Pro Ser 1055	Pro Gln Thr Thr	Val Val Ser Thr Ala Glu 1060	Asp Leu Ala	
Pro Lys 1070	Ser Ala Thr Phe	Val Gln Ser Ser Thr 1075	Gln Ser Pro	
Thr Thr 1085	Leu Ser Ser Ser	Ala Ser Val Asn Ser Cys 1090	Ala Val Asn	
Pro Cys 1100	Leu His Asn Gly	Glu Cys Val Ala Asp Asn 1105	Thr Ser Arg	
Gly Tyr 1115	His Cys Arg Cys	Pro Pro Ser Trp Gln Gly 1120	Asp Asp Cys	
Ser Val 1130	Asp Val Asn Glu	Cys Leu Ser Asn Pro Cys 1135	Pro Ser Thr	
Ala Met 1145	Cys Asn Asn Thr	Gln Gly Ser Phe Ile Cys 1150	Lys Cys Pro	
Val Gly 1160	Tyr Gln Leu Glu	Lys Gly Ile Cys Asn Leu 1165	Val Arg Thr	
Phe Val 1175	Thr Glu Phe Lys	Leu Lys Arg Thr Phe Leu 1180	Asn Thr Thr	
Val Glu 1190	Lys His Ser Asp	Leu Gln Glu Val Glu Asn 1195	Glu Ile Thr	
Lys Thr 1205	Leu Asn Met Cys	Phe Ser Ala Leu Pro Ser 1210	Tyr Ile Arg	
Ser Thr 1220	Val His Ala Ser	Arg Glu Ser Asn Ala Val 1225	Val Ile Ser	
Leu Gln 1235	Thr Thr Phe Ser	Leu Ala Ser Asn Val Thr 1240	Leu Phe Asp	
Leu Ala 1250	Asp Arg Met Gln	Lys Cys Val Asn Ser Cys 1255	Lys Ser Ser	
Ala Glu 1265	Val Cys Gln Leu	Leu Gly Ser Gln Arg Arg 1270	Ile Phe Arg	

ES 2 888 024 T3

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

<210> 34
 <211> 4164
 5 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1) .. (4161)

<400> 34

ES 2 888 024 T3

atg gcc tcg ccg cgc gcc tcg cgg tgg ccg ccg ccg ctc ctg ctg ctg Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu 1 5 10 15	48
ttg ctg ccg ctg ctg ctg ctg ccg ccg gcg gcc ccc ggg acg cgg gac Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp 20 25 30	96
ccg ccg cct tcc ccg gct cgc cgc gcg ctg agc ctg gcg ccc ctc gcg Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala 35 40 45	144
gga gcg ggg ctg gag ctg cag ctg gag cgc cgc ccg gag cgc gag ccg Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro 50 55 60	192
ccg ccc acg ccg ccc ccg gag cgc cgc ggg ccc gcg acc ccc ggc ccc Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro 65 70 75 80	240
agc tac agg gcc cct gag cca ggc gcc gcg aca cag cgg gga ccc tcc Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly Pro Ser 85 90 95	288
ggc cgg gcc ccc aga ggc ggg agc gcg gat gct gcc tgg aaa cat tgg Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys His Trp 100 105 110	336
cca gaa agt aac act gag gcc cat gta gaa aac atc acc ttc tat cag Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe Tyr Gln 115 120 125	384
aat caa gag gac ttt tca aca gtg tcc tcc aaa gag ggc gtg atg gtt Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val Met Val 130 135 140	432
cag acc tct ggg aag agc cat gct gct tcg gat gct cca gaa aac ctc Gln Thr Ser Gly Lys Ser His Ala Ala Ser Asp Ala Arg Gly Arg Ser Gly Ser Ser 145 150 155 160	480
act cta ctc gct gaa aca gca gat gct aga gga agg agc ggc tct tca Thr Leu Leu Ala Glu Thr Ala Asp Ala Arg Gly Arg Ser Gly Ser Ser 165 170 175	528
agt aga aca aac ttc acc att ttg cct gtt ggg tac tca ctg gag ata Ser Arg Thr Asn Phe Thr Ile Leu Pro Val Gly Tyr Ser Leu Glu Ile 180 185 190	576
gca aca gct ctg act tcc cag agt ggc aac tta gcc tcg gaa agt ctt Ala Thr Ala Leu Thr Ser Gln Ser Gly Asn Leu Ala Ser Glu Ser Leu 195 200 205	624
cac ctg cca tcc agc agt tca gag ttc gat gaa aga att gcc gct ttt His Leu Pro Ser Ser Ser Ser Glu Phe Asp Glu Arg Ile Ala Ala Phe 210 215 220	672
caa aca aag agt gga aca gcc tcg gag atg gga aca gag agg gcg atg Gln Thr Lys Ser Gly Thr Ala Ser Glu Met Gly Thr Glu Arg Ala Met 225 230 235 240	720

ES 2 888 024 T3

ggg ctg tca gaa gaa tgg act gtg cac agc caa gag gcc acc act tcg Gly Leu Ser Glu Glu Trp Thr Val His Ser Gln Glu Ala Thr Thr Ser 245 250 255	768
gct tgg agc ccg tcc ttt ctt cct gct ttg gag atg gga gag ctg acc Ala Trp Ser Pro Ser Phe Leu Pro Ala Leu Glu Met Gly Glu Leu Thr 260 265 270	816
acg cct tct agg aag aga aat tcc tca gga cca gat ctc tcc tgg ctg Thr Pro Ser Arg Lys Arg Asn Ser Ser Gly Pro Asp Leu Ser Trp Leu 275 280 285	864
cat ttc tac agg aca gca gct tcc tct cct ctc tta gac ctt tcc tca His Phe Tyr Arg Thr Ala Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser 290 295 300	912
tct tct gaa agt aca gag aag ctt aac aac tcc act ggc ctc cag agc Ser Ser Glu Ser Thr Glu Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser 305 310 315 320	960
tcc tca gtc agt caa aca aag aca atg cat gtt gcc acc gtg ttc act Ser Ser Val Ser Gln Thr Lys Thr Met His Val Ala Thr Val Phe Thr 325 330 335	1008
gat ggt ggc ccg aga acg ctg cga tct ttg acg gtc agt ctg gga cct Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro 340 345 350	1056
gtg agc aag aca gaa ggc ttc ccc aag gac tcc aga att gcc acg act Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr 355 360 365	1104
tca tcc tca gtc ctt ctt tca ccc tct gca gtg gaa tcg aga aga aac Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn 370 375 380	1152
agt aga gta act ggg aat cca ggg gat gag gaa ttc att gaa cca tcc Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser 385 390 395 400	1200
aca gaa aat gaa ttt gga ctt acg tct ttg cgt tgg caa aat gat tcc Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser 405 410 415	1248
cca acc ttt gga gaa cat cag ctt gcc agc agc tct gag gtg caa aat Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn 420 425 430	1296
gga agt ccc atg tct cag act gag act gtg tct agg tca gtc gca ccc Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro 435 440 445	1344
atg aga ggt gga gag atc act gca cac tgg ctc ttg acc aac agc aca Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn Ser Thr 450 455 460	1392
aca tct gca gat gtg aca gga agc tct gct tca tat cct gaa ggt gtg Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu Gly Val 465 470 475 480	1440
aat gct tca gtg ttg acc cag ttc tca gac tct act gta cag tct gga Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln Ser Gly 485 490 495	1488

ES 2 888 024 T3

485	490	495	
gga agt cac aca gca ttg gga gat agg agt tat tca gag tct tca tct Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Ser 500 505 510			1536
aca tct tcc tcg gaa agc ttg aat tca tca gca cca cgt gga gaa cgt Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly Glu Arg 515 520 525			1584
tcg atc gct ggg att agc tac ggt caa gtg cgt ggc aca gct att gaa Ser Ile Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly Thr Ala Ile Glu 530 535 540			1632
caa agg act tcc agc gac cac aca gac cac acc tac ctg tca tct act Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr Leu Ser Ser Thr 545 550 555 560			1680
ttc acc aaa gga gaa cgg gcg tta ctg tcc att aca gat aac agt tca Phe Thr Lys Gly Arg Ala Leu Leu Ile Thr Asp Asn Ser Ser 565 570 575			1728
tcc tca gac att gtg gag agc tca act tct tat att aaa atc tca aac Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile Lys Ile Ser Asn 580 585 590			1776
tct tca cat tca gag tat tcc tcc ttt ttt cat gct cag act gag aga Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala Gln Thr Glu Arg 595 600 605			1824
agt aac atc tca tcc tat gac ggg gaa tat gct cag cct tct act gag Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln Pro Ser Thr Glu 610 615 620			1872
tcg cca gtt ctg cat aca tcc aac ctt ccg tcc tac aca ccc acc att Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr Thr Pro Thr Ile 625 630 635 640			1920
aat atg ccg aac act tcg gtt gtt ctg gac act gat gct gag ttt gtt Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp Ala Glu Phe Val 645 650 655			1968
agt gac tcc tcc tcc tcc tct tcc tcc tcc tcc tcc tct tcc tcc tcc Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser 660 665 670			2016
tcc tct tct tct tct tca ggg cct cct ttg cct ctg ccc tct gtg tca Ser Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu Pro Ser Val Ser 675 680 685			2064
caa tcc cac cat tta ttt tca tca att tta cca tca acc agg gcc tct Gln Ser His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser Thr Arg Ala Ser 690 695 700			2112
gtg cat cta cta aag tct acc tct gat gca tcc aca cca tgg tct tcc Val His Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr Pro Trp Ser Ser 705 710 715 720			2160
tca cca tca cct tta cca gta tcc tta acg aca tct aca tct gcc cca Ser Pro Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro 725 730 735			2208
ctt tct gtc tca caa aca acc ttg cca cag tca tct tct acc cct gtc			2256

ES 2 888 024 T3

Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Thr	Thr	Leu	Pro	Gln	Ser	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	
			740					745					750			
ctg	ccc	agg	gca	agg	gag	act	cct	gtg	act	tca	ttt	cag	aca	tca	aca	2304
Leu	Pro	Arg	Ala	Arg	Glu	Thr	Pro	Val	Thr	Ser	Phe	Gln	Thr	Ser	Thr	
		755					760					765				
atg	aca	tca	ttc	atg	aca	atg	ctc	cat	agt	agt	caa	act	gca	gac	ctt	2352
Met	Thr	Ser	Phe	Met	Thr	Met	Leu	His	Ser	Ser	Gln	Thr	Ala	Asp	Leu	
	770					775					780					
aag	agc	cag	agc	acc	cca	cac	caa	gag	aaa	gtc	att	aca	gaa	tca	aag	2400
Lys	Ser	Gln	Ser	Thr	Pro	His	Gln	Glu	Lys	Val	Ile	Thr	Glu	Ser	Lys	
	785				790					795					800	
tca	cca	agc	ctg	gtg	tct	ctg	ccc	aca	gag	tcc	acc	aaa	gct	gta	aca	2448
Ser	Pro	Ser	Leu	Val	Ser	Leu	Pro	Thr	Ser	Thr	Lys	Ala	Val	Thr		
			805					810						815		
aca	aac	tct	cct	ttg	cct	cca	tcc	tta	aca	gag	tcc	tcc	aca	gag	caa	2496
Thr	Asn	Ser	Pro	Leu	Pro	Pro	Ser	Leu	Thr	Glu	Ser	Ser	Thr	Glu	Gln	
			820					825					830			
acc	ctt	cca	gcc	aca	agc	acc	aac	tta	gca	caa	atg	tct	cca	act	ttc	2544
Thr	Leu	Pro	Ala	Thr	Ser	Thr	Asn	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Pro	Thr	Phe	
		835					840					845				
aca	act	acc	att	ctg	aag	acc	tct	cag	cct	ctt	atg	acc	act	cct	ggc	2592
Thr	Thr	Thr	Ile	Leu	Lys	Thr	Ser	Gln	Pro	Leu	Met	Thr	Thr	Pro	Gly	
	850					855					860					
acc	ctg	tca	agc	aca	gca	tct	ctg	gtc	act	ggc	cct	ata	gcc	gta	cag	2640
Thr	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Leu	Val	Thr	Gly	Pro	Ile	Ala	Val	Gln	
	865				870					875					880	
act	aca	gct	gga	aaa	cag	ctc	tcg	ctg	acc	cat	cct	gaa	ata	cta	gtt	2688
Thr	Thr	Ala	Gly	Lys	Gln	Leu	Ser	Leu	Thr	His	Pro	Glu	Ile	Leu	Val	
			885						890					895		
cct	caa	atc	tca	aca	gaa	ggt	ggc	atc	agc	aca	gaa	agg	aac	cga	gtg	2736
Pro	Gln	Ile	Ser	Thr	Glu	Gly	Gly	Ile	Ser	Thr	Glu	Arg	Asn	Arg	Val	
		900						905					910			
att	gtg	gat	gct	acc	tct	gga	ttg	atc	cct	ttg	acc	agt	gta	ccc	aca	2784
Ile	Val	Asp	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Ile	Pro	Leu	Thr	Ser	Val	Pro	Thr	
		915					920					925				
tca	gca	aaa	gaa	atg	acc	aca	aag	ctt	ggc	gtt	aca	gca	gag	tac	agc	2832
Ser	Ala	Lys	Glu	Met	Thr	Thr	Lys	Leu	Gly	Val	Thr	Ala	Glu	Tyr	Ser	
		930					935				940					
cca	gct	tca	cgt	tcc	ctc	gga	aca	tct	cct	tct	ccc	caa	acc	aca	gtt	2880
Pro	Ala	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Pro	Gln	Thr	Thr	Val	
					950					955					960	
gtt	tcc	acg	gct	gaa	gac	ttg	gct	ccc	aaa	tct	gcc	acc	ttt	gct	gtt	2928
Val	Ser	Thr	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Pro	Lys	Ser	Ala	Thr	Phe	Ala	Val	
				965					970					975		
cag	agc	agc	aca	cag	tca	cca	aca	aca	ctg	tcc	tct	tca	gcc	tca	gtc	2976
Gln	Ser	Ser	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser	Val	
			980					985					990			

ES 2 888 024 T3

aac agc tgt gct gtg aac cct tgt ctt cac aat ggc gaa tgc gtc gca Asn Ser Cys Ala Val Asn Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala 995 1000 1005	3024
gac aac acc agc cgt ggc tac cac tgc agg tgc ccg cct tcc tgg Asp Asn Thr Ser Arg Gly Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp 1010 1015 1020	3069
caa ggg gat gat tgc agt gtg gat gtg aat gag tgc ctg tcg aac Gln Gly Asp Asp Cys Ser Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn 1025 1030 1035	3114
ccc tgc cca tcc aca gcc atg tgc aac aat act cag gga tcc ttt Pro Cys Pro Ser Thr Ala Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe 1040 1045 1050	3159
atc tgc aaa tgc ccg gtt ggg tac cag ttg gaa aaa ggg ata tgc Ile Cys Lys Cys Pro Val Gly Tyr Gln Leu Glu Lys Gly Ile Cys 1055 1060 1065	3204
aat ttg gtt aga acc ttc gtg aca gag ttt aaa tta aag aga act Asn Leu Val Arg Thr Phe Val Thr Glu Phe Lys Leu Lys Arg Thr 1070 1075 1080	3249
ttt ctt aat aca act gtg gaa aaa cat tca gac cta caa gaa gtt Phe Leu Asn Thr Thr Val Glu Lys His Ser Asp Leu Gln Glu Val 1085 1090 1095	3294
gaa aat gag atc acc aaa acg tta aat atg tgt ttt tca gcg tta Glu Asn Glu Ile Thr Lys Thr Leu Asn Met Cys Phe Ser Ala Leu 1100 1105 1110	3339
cct agt tac atc cga tct aca gtt cac gcc tct agg gag tcc aac Pro Ser Tyr Ile Arg Ser Thr Val His Ala Ser Arg Glu Ser Asn 1115 1120 1125	3384
gcg gtg gtg atc tca ctg caa aca acc ttt tcc ctg gcc tcc aat Ala Val Val Ile Ser Leu Gln Thr Thr Phe Ser Leu Ala Ser Asn 1130 1135 1140	3429
gtg acg cta ttt gac ctg gct gat agg atg cag aaa tgt gtc aac Val Thr Leu Phe Asp Leu Ala Asp Arg Met Gln Lys Cys Val Asn 1145 1150 1155	3474
tcc tgc aag tcc tct gct gag gtc tgc cag ctc ttg gga tct cag Ser Cys Lys Ser Ser Ala Glu Val Cys Gln Leu Leu Gly Ser Gln 1160 1165 1170	3519
agg cgg atc ttt aga gcg ggc agc ttg tgc aag cgg aag agt ccc Arg Arg Ile Phe Arg Ala Gly Ser Leu Cys Lys Arg Lys Ser Pro 1175 1180 1185	3564
gaa tgt gac aaa gac acc tcc atc tgc act gac ctg gac ggc gtt Glu Cys Asp Lys Asp Thr Ser Ile Cys Thr Asp Leu Asp Gly Val 1190 1195 1200	3609
gcc ctg tgc cag tgc aag tcg gga tac ttt cag ttc aac aag atg Ala Leu Cys Gln Cys Lys Ser Gly Tyr Phe Gln Phe Asn Lys Met 1205 1210 1215	3654
gac cac tcc tgc cga gca tgt gaa gat gga tat agg ctt gaa aat Asp His Ser Cys Arg Ala Cys Glu Asp Gly Tyr Arg Leu Glu Asn 1220 1225 1230	3699

ES 2 888 024 T3

gaa acc tgc atg agt tgc cca ttt ggc ctt ggt ggt ctc aac tgt Glu Thr Cys Met Ser Cys Pro Phe Gly Leu Gly Gly Leu Asn Cys 1235 1240 1245	3744
gga aac ccc tat cag ctt atc act gtg gtg atc gca gcc gcg gga Gly Asn Pro Tyr Gln Leu Ile Thr Val Val Ile Ala Ala Ala Gly 1250 1255 1260	3789
ggt ggg ctc ctg ctc atc cta ggc atc gca ctg att gtt acc tgt Gly Gly Leu Leu Leu Ile Leu Gly Ile Ala Leu Ile Val Thr Cys 1265 1270 1275	3834
tgc aga aag aat aaa aat gac ata agc aaa ctc atc ttc aaa agt Cys Arg Lys Asn Lys Asn Asp Ile Ser Lys Leu Ile Phe Lys Ser 1280 1285 1290	3879
gga gat ttc caa atg tcc cca tat gct gaa tac ccc aaa aat cct Gly Asp Phe Gln Met Ser Pro Tyr Ala Glu Tyr Pro Lys Asn Pro 1295 1300 1305	3924
cgc tca caa gaa tgg ggc cga gaa gct att gaa atg cat gag aat Arg Ser Gln Glu Trp Gly Arg Glu Ala Ile Glu Met His Glu Asn 1310 1315 1320	3969
gga agt acc aaa aac ctc ctc cag atg acg gat gtg tac tac tcg Gly Ser Thr Lys Asn Leu Leu Gln Met Thr Asp Val Tyr Tyr Ser 1325 1330 1335	4014
cct aca agt gta agg aat cca gaa ctt gaa cga aac gga ctc tac Pro Thr Ser Val Arg Asn Pro Glu Leu Glu Arg Asn Gly Leu Tyr 1340 1345 1350	4059
ccg gcc tac act gga ctg cca gga tca cgg cat tct tgc att ttc Pro Ala Tyr Thr Gly Leu Pro Gly Ser Arg His Ser Cys Ile Phe 1355 1360 1365	4104
ccc gga cag tat aac ccg tct ttc atc agt gat gaa agc aga aga Pro Gly Gln Tyr Asn Pro Ser Phe Ile Ser Asp Glu Ser Arg Arg 1370 1375 1380	4149
aga gac tac ttt taa Arg Asp Tyr Phe 1385	4164

<210> 35
 <211> 1387
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 35

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

10

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

290		295		300											
Ser 305	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu 310	Lys	Leu	Asn	Asn	Ser 315	Thr	Gly	Leu	Gln	Ser 320
Ser	Ser	Val	Ser	Gln 325	Thr	Lys	Thr	Met	His 330	Val	Ala	Thr	Val	Phe	Thr 335
Asp	Gly	Gly	Pro 340	Arg	Thr	Leu	Arg	Ser 345	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Gly	Pro 350
Val	Ser	Lys 355	Thr	Glu	Gly	Phe	Pro 360	Lys	Asp	Ser	Arg	Ile	Ala	Thr	Thr 365
Ser 370	Ser	Ser	Val	Leu	Leu	Ser	Pro	Ser	Ala	Val	Glu	Ser	Arg	Arg	Asn 380
Ser 385	Arg	Val	Thr	Gly	Asn 390	Pro	Gly	Asp	Glu	Glu	Phe	Ile	Glu	Pro	Ser 400
Thr	Glu	Asn	Glu	Phe 405	Gly	Leu	Thr	Ser	Leu	Arg	Trp	Gln	Asn	Asp	Ser 415
Pro	Thr	Phe	Gly 420	Glu	His	Gln	Leu	Ala 425	Ser	Ser	Ser	Glu	Val	Gln	Asn 430
Gly	Ser	Pro	Met	Ser	Gln	Thr	Glu 440	Thr	Val	Ser	Arg	Ser	Val	Ala	Pro 445
Met 450	Arg	Gly	Gly	Glu	Ile	Thr	Ala 455	His	Trp	Leu	Leu	Thr	Asn	Ser	Thr 460
Thr 465	Ser	Ala	Asp	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser 475	Tyr	Pro	Glu	Gly	Val 480
Asn	Ala	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Asp 490	Ser	Thr	Val	Gln	Ser	Gly 495
Gly	Ser	His	Thr	Ala	Leu	Gly	Asp	Arg 505	Ser	Tyr	Ser	Glu	Ser	Ser	Ser 510
Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Leu	Asn 520	Ser	Ser	Ala	Pro	Arg	Gly	Glu	Arg 525
Ser 530	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Tyr	Gly 535	Gln	Val	Arg	Gly	Thr	Ala	Ile	Glu 540

ES 2 888 024 T3

Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr Leu Ser Ser Thr
 545 550 555 560
 Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr Asp Asn Ser Ser
 565 570 575
 Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile Lys Ile Ser Asn
 580 585 590
 Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala Gln Thr Glu Arg
 595 600 605
 Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln Pro Ser Thr Glu
 610 615 620
 Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr Thr Pro Thr Ile
 625 630 635 640
 Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp Ala Glu Phe Val
 645 650 655
 Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 660 665 670
 Ser Ser Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu Pro Ser Val Ser
 675 680 685
 Gln Ser His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser Thr Arg Ala Ser
 690 695 700
 Val His Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr Pro Trp Ser Ser
 705 710 715 720
 Ser Pro Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro
 725 730 735
 Leu Ser Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser Ser Thr Pro Val
 740 745 750
 Leu Pro Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe Gln Thr Ser Thr
 755 760 765
 Met Thr Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln Thr Ala Asp Leu
 770 775 780
 Lys Ser Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile Thr Glu Ser Lys
 785 790 795 800

ES 2 888 024 T3

Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr Lys Ala Val Thr
 805 810 815
 Thr Asn Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser Ser Thr Glu Gln
 820 825 830
 Thr Leu Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met Ser Pro Thr Phe
 835 840 845
 Thr Thr Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met Thr Thr Pro Gly
 850 855 860
 Thr Leu Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro Ile Ala Val Gln
 865 870 875 880
 Thr Thr Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro Glu Ile Leu Val
 885 890 895
 Pro Gln Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val
 900 905 910
 Ile Val Asp Ala Thr Ser Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr
 915 920 925
 Ser Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser
 930 935 940
 Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser Pro Ser Pro Gln Thr Thr Val
 945 950 955 960
 Val Ser Thr Ala Glu Asp Leu Ala Pro Lys Ser Ala Thr Phe Ala Val
 965 970 975
 Gln Ser Ser Thr Gln Ser Pro Thr Thr Leu Ser Ser Ser Ala Ser Val
 980 985 990
 Asn Ser Cys Ala Val Asn Pro Cys Leu His Asn Gly Glu Cys Val Ala
 995 1000 1005
 Asp Asn Thr Ser Arg Gly Tyr His Cys Arg Cys Pro Pro Ser Trp
 1010 1015 1020
 Gln Gly Asp Asp Cys Ser Val Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn
 1025 1030 1035
 Pro Cys Pro Ser Thr Ala Met Cys Asn Asn Thr Gln Gly Ser Phe
 1040 1045 1050

ES 2 888 024 T3

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

ES 2 888 024 T3

1280 1285 1290

Gly Asp Phe Gln Met Ser Pro Tyr Ala Glu Tyr Pro Lys Asn Pro
1295 1300 1305

Arg Ser Gln Glu Trp Gly Arg Glu Ala Ile Glu Met His Glu Asn
1310 1315 1320

Gly Ser Thr Lys Asn Leu Leu Gln Met Thr Asp Val Tyr Tyr Ser
1325 1330 1335

Pro Thr Ser Val Arg Asn Pro Glu Leu Glu Arg Asn Gly Leu Tyr
1340 1345 1350

Pro Ala Tyr Thr Gly Leu Pro Gly Ser Arg His Ser Cys Ile Phe
1355 1360 1365

Pro Gly Gln Tyr Asn Pro Ser Phe Ile Ser Asp Glu Ser Arg Arg
1370 1375 1380

Arg Asp Tyr Phe
1385

<210> 36
<211> 4446
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> CDS
<222> (1) .. (4443)

<400> 36

atg gcc tcg ccg cgc gcc tcg cgg tgg ccg ccg ccg ctc ctg ctg ctg 48
Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

ttg ctg ccg ctg ctg ctg ctg ccg ccg gcg gcc ccc ggg acg cgg gac 96
Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

ccg ccg cct tcc ccg gct cgc cgc gcg ctg agc ctg gcg ccc ctc gcg 144
Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

gga gcg ggg ctg gag ctg cag ctg gag cgc cgc ccg gag cgc gag ccg 192
Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro
50 55 60

ccg ccc acg ccg ccc ccg gag cgc cgc ggg ccc gcg acc ccc ggc ccc 240
Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro
65 70 75 80

agc tac agg gcc cct gag cca ggc gcc gcg aca cag cgg gga ccc tcc 288

15

ES 2 888 024 T3

Ser	Tyr	Arg	Ala	Pro	Glu	Pro	Gly	Ala	Ala	Thr	Gln	Arg	Gly	Pro	Ser		
				85					90					95			
ggc	cgg	gcc	ccc	aga	ggc	ggg	agc	gcg	gat	gct	gcc	tgg	aaa	cat	tgg		336
Gly	Arg	Ala	Pro	Arg	Gly	Gly	Ser	Ala	Asp	Ala	Ala	Trp	Lys	His	Trp		
			100					105					110				
cca	gaa	agt	aac	act	gag	gcc	cat	gta	gaa	aac	atc	acc	ttc	tat	cag		384
Pro	Glu	Ser	Asn	Thr	Glu	Ala	His	Val	Glu	Asn	Ile	Thr	Phe	Tyr	Gln		
			115				120					125					
aat	caa	gag	gac	ttt	tca	aca	gtg	tcc	tcc	aaa	gag	ggc	gtg	atg	gtt		432
Asn	Gln	Glu	Asp	Phe	Ser	Thr	Val	Ser	Ser	Lys	Glu	Gly	Val	Met	Val		
			130				135					140					
cag	acc	tct	ggg	aag	agc	cat	gct	gct	tcg	gat	gct	cca	gaa	aac	ctc		480
Gln	Thr	Ser	Gly	Lys	Ser	His	Ala	Ala	Ser	Asp	Ala	Pro	Glu	Asn	Leu		
						150				155					160		
act	cta	ctc	gct	gaa	aca	gca	gat	gct	aga	gga	agg	agc	ggc	tct	tca		528
Thr	Leu	Leu	Ala	Glu	Thr	Ala	Asp	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Ser		
						165				170					175		
agt	aga	aca	aac	ttc	acc	att	ttg	cct	gtt	ggg	tac	tca	ctg	gag	ata		576
Ser	Arg	Thr	Asn	Phe	Thr	Ile	Leu	Pro	Val	Gly	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ile		
			180					185						190			
gca	aca	gct	ctg	act	tcc	cag	agt	ggc	aac	tta	gcc	tca	gaa	agt	ctt		624
Ala	Thr	Ala	Leu	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Asn	Leu	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu		
			195				200					205					
cac	ctg	cca	tcc	agc	agt	tca	gag	ttc	gat	gaa	aga	att	gcc	gct	ttt		672
His	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Phe	Asp	Glu	Arg	Ile	Ala	Ala	Phe		
			210				215					220					
caa	aca	aag	agt	gga	aca	gcc	tcg	gag	atg	gga	aca	gag	agg	gcg	atg		720
Gln	Thr	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Glu	Met	Gly	Thr	Glu	Arg	Ala	Met		
					230					235					240		
ggg	ctg	tca	gaa	gaa	tgg	act	gtg	cac	agc	caa	gag	gcc	acc	act	tcg		768
Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Trp	Thr	Val	His	Ser	Gln	Glu	Ala	Thr	Thr	Ser		
					245				250						255		
gct	tgg	agc	ccg	tcc	ttt	ctt	cct	gct	ttg	gag	atg	gga	gag	ctg	acc		816
Ala	Trp	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Pro	Ala	Leu	Glu	Met	Gly	Glu	Leu	Thr		
					260				265					270			
acg	cct	tct	agg	aag	aga	aat	tcc	tca	gga	cca	gat	ctc	tcc	tgg	ctg		864
Thr	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Asn	Ser	Ser	Gly	Pro	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu		
					275			280					285				
cat	ttc	tac	agg	aca	gca	gct	tcc	tct	cct	ctc	tta	gac	ctt	tcc	tca		912
His	Phe	Tyr	Arg	Thr	Ala	Ala	Ser	Ser	Pro	Leu	Leu	Asp	Leu	Ser	Ser		
					295						300						
tct	tct	gaa	agt	aca	gag	aag	ctt	aac	aac	tcc	act	ggc	ctc	cag	agc		960
Ser	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asn	Ser	Thr	Gly	Leu	Gln	Ser		
					310					315					320		
tcc	tca	gtc	agt	caa	aca	aag	aca	atg	cat	gtt	gcc	acc	gtg	ttc	act		1008
Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Thr	Lys	Thr	Met	His	Val	Ala	Thr	Val	Phe	Thr		
					325					330					335		

gat ggt ggc ccg aga acg ctg cga tct ttg acg gtc agt ctg gga cct Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro 340 345 350	1056
gtg agc aag aca gaa ggc ttc ccc aag gac tcc aga att gcc acg act Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr 355 360 365	1104
tca tcc tca gtc ctt ctt tca ccc tct gca gtg gaa tcg aga aga aac Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn 370 375 380	1152
agt aga gta act ggg aat cca ggg gat gag gaa ttc att gaa cca tcc Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser 385 390 395 400	1200
aca gaa aat gaa ttt gga ctt acg tct ttg cgt tgg caa aat gat tcc Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser 405 410 415	1248
cca acc ttt gga gaa cat cag ctt gcc agc agc tct gag gtg caa aat Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn 420 425 430	1296
gga agt ccc atg tct cag act gag act gtg tct agg tca gtc gca ccc Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro 435 440 445	1344
atg aga ggt gga gag atc act gca cac tgg ctc ttg acc aac agc aca Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn Ser Thr 450 455 460	1392
aca tct gca gat gtg aca gga agc tct gct tca tat cct gaa ggt gtg Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu Gly Val 465 470 475 480	1440
aat gct tca gtg ttg acc cag ttc tca gac tct act gta cag tct gga Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln Ser Gly 485 490 495	1488
gga agt cac aca gca ttg gga gat agg agt tat tca gag tct tca tct Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Ser 500 505 510	1536
aca tct tcc tcg gaa agc ttg aat tca tca gca cca cgt gga gaa cgt Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly Glu Arg 515 520 525	1584
tcg acc ttg gaa gac agc cga gag cca ggc caa gca cta ggt gac agt Ser Thr Leu Glu Asp Ser Arg Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Asp Ser 530 535 540	1632
tcc gcc aat gca gag gac agg act tct ggg gtg ccc tct ctc ggc acc Ser Ala Asn Ala Glu Asp Arg Thr Ser Gly Val Pro Ser Leu Gly Thr 545 550 555 560	1680
cac acc ttg gct act gtc act gga aac ggg gaa cgc aca ctg cgg tct His Thr Leu Ala Thr Val Thr Gly Asn Gly Glu Arg Thr Leu Arg Ser 565 570 575	1728
gtc acc ctc acc aac acc agc atg agc acg act tct ggg gaa gca ggc Val Thr Leu Thr Asn Thr Ser Met Ser Thr Thr Ser Gly Glu Ala Gly 580 585 590	1776

ES 2 888 024 T3

agc cct gca gcg gcc atg cac caa gaa aca gag ggt gcc tct ctg cac Ser Pro Ala Ala Ala Met His Gln Glu Thr Glu Gly Ala Ser Leu His 595 600 605	1824
gta aac gtg acg gac gac atg ggc ctg gtc tca cgg tca ctg gcc gcc Val Asn Val Thr Asp Asp Met Gly Leu Val Ser Arg Ser Leu Ala Ala 610 615 620	1872
tcc agt gca ctc gga gtc gct ggg att agc tac ggt caa gtg cgt ggc Ser Ser Ala Leu Gly Val Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly 625 630 635 640	1920
aca gct att gaa caa agg act tcc agc gac cac aca gac cac acc tac Thr Ala Ile Glu Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr 645 650 655	1968
ctg tca tct act ttc acc aaa gga gaa cgg gcg tta ctg tcc att aca Leu Ser Ser Thr Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr 660 665 670	2016
gat aac agt tca tcc tca gac att gtg gag agc tca act tct tat att Asp Asn Ser Ser Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile 675 680 685	2064
aaa atc tca aac tct tca cat tca gag tat tcc tcc ttt ttt cat gct Lys Ile Ser Asn Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala 690 695 700	2112
cag act gag aga agt aac atc tca tcc tat gac ggg gaa tat gct cag Gln Thr Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln 705 710 715 720	2160
cct tct act gag tcg cca gtt ctg cat aca tcc aac ctt ccg tcc tac Pro Ser Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr 725 730 735	2208
aca ccc acc att aat atg ccg aac act tcg gtt gtt ctg gac act gat Thr Pro Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp 740 745 750	2256
gct gag ttt gtt agt gac tcc tcc tcc tcc tct tcc tcc tcc tcc tct Ala Glu Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser 755 760 765	2304
tct tct tct tca ggg cct cct ttg cct ctg ccc tct gtg tca caa tcc Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu Pro Ser Val Ser Gln Ser 770 775 780	2352
cac cat tta ttt tca tca att tta cca tca acc agg gcc tct gtg cat His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser Thr Arg Ala Ser Val His 785 790 795 800	2400
cta cta aag tct acc tct gat gca tcc aca cca tgg tct tcc tca cca Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Pro Trp Ser Ser Ser Pro 805 810 815	2448
tca cct tta cca gta tcc tta acg aca tct aca tct gcc cca ctt tct Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser 820 825 830	2496
gtc tca caa aca acc ttg cca cag tca tct tct acc cct gtc ctg ccc Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser Ser Thr Pro Val Leu Pro 840 845 850	2544

ES 2 888 024 T3

835	840	845	
agg gca agg gag act cct gtg act tca ttt cag aca tca aca atg aca Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe Gln Thr Ser Thr Met Thr 850 855 860			2592
tca ttc atg aca atg ctc cat agt agt caa act gca gac ctt aag agc Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln Thr Ala Asp Leu Lys Ser 865 870 875 880			2640
cag agc acc cca cac caa gag aaa gtc att aca gaa tca aag tca cca Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile Thr Glu Ser Lys Ser Pro 885 890 895			2688
agc ctg gtg tct ctg ccc aca gag tcc acc aaa gct gta aca aca aac Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Thr Lys Ala Val Thr Thr Asn 900 905 910			2736
tct cct ttg cct cca tcc tta aca gag tcc tcc aca gag caa acc ctt Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser Ser Thr Glu Gln Thr Leu 915 920 925			2784
cca gcc aca agc acc aac tta gca caa atg tct cca act ttc aca act Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met Ser Pro Thr Phe Thr Thr 930 935 940			2832
acc att ctg aag acc tct cag cct ctt atg acc act cct ggc acc ctg Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met Thr Thr Pro Gly Thr Leu 945 950 955 960			2880
tca agc aca gca tct ctg gtc act ggc cct ata gcc gta cag act aca Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro Ile Ala Val Gln Thr Thr 965 970 975			2928
gct gga aaa cag ctc tcg ctg acc cat cct gaa ata cta gtt cct caa Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro Glu Ile Leu Val Pro Gln 980 985 990			2976
atc tca aca gaa ggt ggc atc agc aca gaa agg aac cga gtg att gtg Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val Ile Val 995 1000 1005			3024
gat gct acc act gga ttg atc cct ttg acc agt gta ccc aca tca Asp Ala Thr Thr Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr Ser 1010 1015 1020			3069
gca aaa gaa atg acc aca aag ctt ggc gtt aca gca gag tac agc Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser 1025 1030 1035			3114
cca gct tca cgt tcc ctc gga aca tct cct tct ccc caa acc aca Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser Pro Ser Pro Gln Thr Thr 1040 1045 1050			3159
gtt gtt tcc acg gct gaa gac ttg gct ccc aaa tct gcc acc ttt Val Val Ser Thr Ala Glu Asp Leu Ala Pro Lys Ser Ala Thr Phe 1055 1060 1065			3204
gct gtt cag agc agc aca cag tca cca aca aca gtg tcc tct tca Ala Val Gln Ser Ser Thr Gln Ser Pro Thr Thr Val Ser Ser Ser 1070 1075 1080			3249
gcc tca gtc aac agc tgt gct gtg aac cct tgt ctt cac aat ggc			3294

ES 2 888 024 T3

Ala	Ser	Val	Asn	Ser	Cys	Ala	Val	Asn	Pro	Cys	Leu	His	Asn	Gly	
1085						1090					1095				
gaa	tgc	gtc	gca	gac	aac	acc	agc	cgt	ggc	tac	cac	tgc	agg	tgc	3339
Glu	Cys	Val	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Arg	Gly	Tyr	His	Cys	Arg	Cys	
1100						1105					1110				
ccg	cct	tcc	tgg	caa	ggg	gat	gat	tgc	agt	gtg	gat	gtg	aat	gag	3384
Pro	Pro	Ser	Trp	Gln	Gly	Asp	Asp	Cys	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Glu	
1115						1120					1125				
tgc	ctg	tgc	aac	ccc	tgc	cca	tcc	aca	gcc	atg	tgc	aac	aat	act	3429
Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Pro	Ser	Thr	Ala	Met	Cys	Asn	Asn	Thr	
1130						1135					1140				
cag	gga	tcc	ttt	atc	tgc	aaa	tgc	ccg	gtt	ggg	tac	cag	ttg	gaa	3474
Gln	Gly	Ser	Phe	Ile	Cys	Lys	Cys	Pro	Val	Gly	Tyr	Gln	Leu	Glu	
1145						1150					1155				
aaa	ggg	ata	tgc	aat	ttg	gtt	aga	acc	ttc	gtg	aca	gag	ttt	aaa	3519
Lys	Gly	Ile	Cys	Asn	Leu	Val	Arg	Thr	Phe	Val	Thr	Glu	Phe	Lys	
1160						1165					1170				
tta	aag	aga	act	ttt	ctt	aat	aca	act	gtg	gaa	aaa	cat	tca	gac	3564
Leu	Lys	Arg	Thr	Phe	Leu	Asn	Thr	Thr	Val	Glu	Lys	His	Ser	Asp	
1175						1180					1185				
cta	caa	gaa	gtt	gaa	aat	gag	atc	acc	aaa	acg	tta	aat	atg	tgt	3609
Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Asn	Glu	Ile	Thr	Lys	Thr	Leu	Asn	Met	Cys	
1190						1195					1200				
ttt	tca	gcg	tta	cct	agt	tac	atc	cga	tct	aca	gtt	cac	gcc	tct	3654
Phe	Ser	Ala	Leu	Pro	Ser	Tyr	Ile	Arg	Ser	Thr	Val	His	Ala	Ser	
1205						1210					1215				
agg	gag	tcc	aac	gcg	gtg	gtg	atc	tca	ctg	caa	aca	acc	ttt	tcc	3699
Arg	Glu	Ser	Asn	Ala	Val	Val	Ile	Ser	Leu	Gln	Thr	Thr	Phe	Ser	
1220						1225					1230				
ctg	gcc	tcc	aat	gtg	acg	cta	ttt	gac	ctg	gct	gat	agg	atg	cag	3744
Leu	Ala	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Phe	Asp	Leu	Ala	Asp	Arg	Met	Gln	
1235						1240					1245				
aaa	tgt	gtc	aac	tcc	tgc	aag	tcc	tct	gct	gag	gtc	tgc	cag	ctc	3789
Lys	Cys	Val	Asn	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Ala	Glu	Val	Cys	Gln	Leu	
1250						1255					1260				
ttg	gga	tct	cag	agg	cgg	atc	ttt	aga	gcg	ggc	agc	ttg	tgc	aag	3834
Leu	Gly	Ser	Gln	Arg	Arg	Ile	Phe	Arg	Ala	Gly	Ser	Leu	Cys	Lys	
1265						1270					1275				
cgg	aag	agt	ccc	gaa	tgt	gac	aaa	gac	acc	tcc	atc	tgc	act	gac	3879
Arg	Lys	Ser	Pro	Glu	Cys	Asp	Lys	Asp	Thr	Ser	Ile	Cys	Thr	Asp	
1280						1285					1290				
ctg	gac	ggc	gtt	gcc	ctg	tgc	cag	tgc	aag	tcg	gga	tac	ttt	cag	3924
Leu	Asp	Gly	Val	Ala	Leu	Cys	Gln	Cys	Lys	Ser	Gly	Tyr	Phe	Gln	
1295						1300					1305				
ttc	aac	aag	atg	gac	cac	tcc	tgc	cga	gca	tgt	gaa	gat	gga	tat	3969
Phe	Asn	Lys	Met	Asp	His	Ser	Cys	Arg	Ala	Cys	Glu	Asp	Gly	Tyr	
1310						1315					1320				

agg ctt gaa aat gaa acc tgc atg agt tgc cca ttt ggc ctt ggt	4014
Arg Leu Glu Asn Glu Thr Cys Met Ser Cys Pro Phe Gly Leu Gly	
1325 1330 1335	
ggg ctc aac tgt gga aac ccc tat cag ctt atc act gtg gtg atc	4059
Gly Leu Asn Cys Gly Asn Pro Tyr Gln Leu Ile Thr Val Val Ile	
1340 1345 1350	
gca gcc gcg gga ggt ggg ctc ctg ctc atc cta ggc atc gca ctg	4104
Ala Ala Ala Gly Gly Gly Leu Leu Leu Ile Leu Gly Ile Ala Leu	
1355 1360 1365	
att gtt acc tgt tgc aga aag aat aaa aat gac ata agc aaa ctc	4149
Ile Val Thr Cys Cys Arg Lys Asn Lys Asn Asp Ile Ser Lys Leu	
1370 1375 1380	
atc ttc aaa agt gga gat ttc caa atg tcc ccg tat gct gaa tac	4194
Ile Phe Lys Ser Gly Asp Phe Gln Met Ser Pro Tyr Ala Glu Tyr	
1385 1390 1395	
ccc aaa aat cct cgc tca caa gaa tgg ggc cga gaa gct att gaa	4239
Pro Lys Asn Pro Arg Ser Gln Glu Trp Gly Arg Glu Ala Ile Glu	
1400 1405 1410	
atg cat gag aat gga agt acc aaa aac ctc ctc cag atg acg gat	4284
Met His Glu Asn Gly Ser Thr Lys Asn Leu Leu Gln Met Thr Asp	
1415 1420 1425	
gtg tac tac tcg cct aca agt gta agg aat cca gaa ctt gaa cga	4329
Val Tyr Tyr Ser Pro Thr Ser Val Arg Asn Pro Glu Leu Glu Arg	
1430 1435 1440	
aac gga ctc tac ccg gcc tac act gga ctg cca gga tca cgg cat	4374
Asn Gly Leu Tyr Pro Ala Tyr Thr Gly Leu Pro Gly Ser Arg His	
1445 1450 1455	
tct tgc att ttc ccc gga cag tat aac ccg tct ttc atc agt gat	4419
Ser Cys Ile Phe Pro Gly Gln Tyr Asn Pro Ser Phe Ile Ser Asp	
1460 1465 1470	
gaa agc aga aga aga gac tac ttt taa	4446
Glu Ser Arg Arg Arg Asp Tyr Phe	
1475 1480	

<210> 37

<211> 1481

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 37

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ala Pro Leu Ala
35 40 45

10

ES 2 888 024 T3

Gly Ala Gly Leu Glu Leu Gln Leu Glu Arg Arg Pro Glu Arg Glu Pro
 50 55 60
 Pro Pro Thr Pro Pro Arg Glu Arg Arg Gly Pro Ala Thr Pro Gly Pro
 65 70 75 80
 Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Pro Gly Ala Ala Thr Gln Arg Gly Pro Ser
 85 90 95
 Gly Arg Ala Pro Arg Gly Gly Ser Ala Asp Ala Ala Trp Lys His Trp
 100 105 110
 Pro Glu Ser Asn Thr Glu Ala His Val Glu Asn Ile Thr Phe Tyr Gln
 115 120 125
 Asn Gln Glu Asp Phe Ser Thr Val Ser Ser Lys Glu Gly Val Met Val
 130 135 140
 Gln Thr Ser Gly Lys Ser His Ala Ala Ser Asp Ala Pro Glu Asn Leu
 145 150 155 160
 Thr Leu Leu Ala Glu Thr Ala Asp Ala Arg Gly Arg Ser Gly Ser Ser
 165 170 175
 Ser Arg Thr Asn Phe Thr Ile Leu Pro Val Gly Tyr Ser Leu Glu Ile
 180 185 190
 Ala Thr Ala Leu Thr Ser Gln Ser Gly Asn Leu Ala Ser Glu Ser Leu
 195 200 205
 His Leu Pro Ser Ser Ser Ser Glu Phe Asp Glu Arg Ile Ala Ala Phe
 210 215 220
 Gln Thr Lys Ser Gly Thr Ala Ser Glu Met Gly Thr Glu Arg Ala Met
 225 230 235 240
 Gly Leu Ser Glu Glu Trp Thr Val His Ser Gln Glu Ala Thr Thr Ser
 245 250 255
 Ala Trp Ser Pro Ser Phe Leu Pro Ala Leu Glu Met Gly Glu Leu Thr
 260 265 270
 Thr Pro Ser Arg Lys Arg Asn Ser Ser Gly Pro Asp Leu Ser Trp Leu
 275 280 285
 His Phe Tyr Arg Thr Ala Ala Ser Ser Pro Leu Leu Asp Leu Ser Ser
 290 295 300

ES 2 888 024 T3

Ser Ser Glu Ser Thr Glu Lys Leu Asn Asn Ser Thr Gly Leu Gln Ser
 305 310 315 320
 Ser Ser Val Ser Gln Thr Lys Thr Met His Val Ala Thr Val Phe Thr
 325 330 335
 Asp Gly Gly Pro Arg Thr Leu Arg Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Pro
 340 345 350
 Val Ser Lys Thr Glu Gly Phe Pro Lys Asp Ser Arg Ile Ala Thr Thr
 355 360 365
 Ser Ser Ser Val Leu Leu Ser Pro Ser Ala Val Glu Ser Arg Arg Asn
 370 375 380
 Ser Arg Val Thr Gly Asn Pro Gly Asp Glu Glu Phe Ile Glu Pro Ser
 385 390 395 400
 Thr Glu Asn Glu Phe Gly Leu Thr Ser Leu Arg Trp Gln Asn Asp Ser
 405 410 415
 Pro Thr Phe Gly Glu His Gln Leu Ala Ser Ser Ser Glu Val Gln Asn
 420 425 430
 Gly Ser Pro Met Ser Gln Thr Glu Thr Val Ser Arg Ser Val Ala Pro
 435 440 445
 Met Arg Gly Gly Glu Ile Thr Ala His Trp Leu Leu Thr Asn Ser Thr
 450 455 460
 Thr Ser Ala Asp Val Thr Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Pro Glu Gly Val
 465 470 475 480
 Asn Ala Ser Val Leu Thr Gln Phe Ser Asp Ser Thr Val Gln Ser Gly
 485 490 495
 Gly Ser His Thr Ala Leu Gly Asp Arg Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Ser
 500 505 510
 Thr Ser Ser Ser Glu Ser Leu Asn Ser Ser Ala Pro Arg Gly Glu Arg
 515 520 525
 Ser Thr Leu Glu Asp Ser Arg Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Asp Ser
 530 535 540
 Ser Ala Asn Ala Glu Asp Arg Thr Ser Gly Val Pro Ser Leu Gly Thr

ES 2 888 024 T3

545		550		555		560
His Thr Leu Ala Thr Val Thr Gly Asn Gly Glu Arg Thr Leu Arg Ser						
		565		570		575
Val Thr Leu Thr Asn Thr Ser Met Ser Thr Thr Ser Gly Glu Ala Gly						
		580		585		590
Ser Pro Ala Ala Ala Met His Gln Glu Thr Glu Gly Ala Ser Leu His						
		595		600		605
Val Asn Val Thr Asp Asp Met Gly Leu Val Ser Arg Ser Leu Ala Ala						
		610		615		620
Ser Ser Ala Leu Gly Val Ala Gly Ile Ser Tyr Gly Gln Val Arg Gly						
		625		630		635
				640		
Thr Ala Ile Glu Gln Arg Thr Ser Ser Asp His Thr Asp His Thr Tyr						
		645		650		655
Leu Ser Ser Thr Phe Thr Lys Gly Glu Arg Ala Leu Leu Ser Ile Thr						
		660		665		670
Asp Asn Ser Ser Ser Ser Asp Ile Val Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Ile						
		675		680		685
Lys Ile Ser Asn Ser Ser His Ser Glu Tyr Ser Ser Phe Phe His Ala						
		690		695		700
Gln Thr Glu Arg Ser Asn Ile Ser Ser Tyr Asp Gly Glu Tyr Ala Gln						
		705		710		715
				720		
Pro Ser Thr Glu Ser Pro Val Leu His Thr Ser Asn Leu Pro Ser Tyr						
		725		730		735
Thr Pro Thr Ile Asn Met Pro Asn Thr Ser Val Val Leu Asp Thr Asp						
		740		745		750
Ala Glu Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser						
		755		760		765
Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Pro Leu Pro Ser Val Ser Gln Ser						
		770		775		780
His His Leu Phe Ser Ser Ile Leu Pro Ser Thr Arg Ala Ser Val His						
		785		790		795
						800

ES 2 888 024 T3

Leu Leu Lys Ser Thr Ser Asp Ala Ser Thr Pro Trp Ser Ser Ser Pro
 805 810 815
 Ser Pro Leu Pro Val Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser
 820 825 830
 Val Ser Gln Thr Thr Leu Pro Gln Ser Ser Ser Thr Pro Val Leu Pro
 835 840 845
 Arg Ala Arg Glu Thr Pro Val Thr Ser Phe Gln Thr Ser Thr Met Thr
 850 855 860
 Ser Phe Met Thr Met Leu His Ser Ser Gln Thr Ala Asp Leu Lys Ser
 865 870 875 880
 Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile Thr Glu Ser Lys Ser Pro
 885 890 895
 Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr Lys Ala Val Thr Thr Asn
 900 905 910
 Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser Ser Thr Glu Gln Thr Leu
 915 920 925
 Pro Ala Thr Ser Thr Asn Leu Ala Gln Met Ser Pro Thr Phe Thr Thr
 930 935 940
 Thr Ile Leu Lys Thr Ser Gln Pro Leu Met Thr Thr Pro Gly Thr Leu
 945 950 955 960
 Ser Ser Thr Ala Ser Leu Val Thr Gly Pro Ile Ala Val Gln Thr Thr
 965 970 975
 Ala Gly Lys Gln Leu Ser Leu Thr His Pro Glu Ile Leu Val Pro Gln
 980 985 990
 Ile Ser Thr Glu Gly Gly Ile Ser Thr Glu Arg Asn Arg Val Ile Val
 995 1000 1005
 Asp Ala Thr Thr Gly Leu Ile Pro Leu Thr Ser Val Pro Thr Ser
 1010 1015 1020
 Ala Lys Glu Met Thr Thr Lys Leu Gly Val Thr Ala Glu Tyr Ser
 1025 1030 1035
 Pro Ala Ser Arg Ser Leu Gly Thr Ser Pro Ser Pro Gln Thr Thr
 1040 1045 1050

ES 2 888 024 T3

Val	Val	Ser	Thr	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Pro	Lys	Ser	Ala	Thr	Phe
1055						1060					1065			
Ala	Val	Gln	Ser	Ser	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Thr	Val	Ser	Ser	Ser
1070						1075					1080			
Ala	Ser	Val	Asn	Ser	Cys	Ala	Val	Asn	Pro	Cys	Leu	His	Asn	Gly
1085						1090					1095			
Glu	Cys	Val	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Arg	Gly	Tyr	His	Cys	Arg	Cys
1100						1105					1110			
Pro	Pro	Ser	Trp	Gln	Gly	Asp	Asp	Cys	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Glu
1115						1120					1125			
Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Pro	Ser	Thr	Ala	Met	Cys	Asn	Asn	Thr
1130						1135					1140			
Gln	Gly	Ser	Phe	Ile	Cys	Lys	Cys	Pro	Val	Gly	Tyr	Gln	Leu	Glu
1145						1150					1155			
Lys	Gly	Ile	Cys	Asn	Leu	Val	Arg	Thr	Phe	Val	Thr	Glu	Phe	Lys
1160						1165					1170			
Leu	Lys	Arg	Thr	Phe	Leu	Asn	Thr	Thr	Val	Glu	Lys	His	Ser	Asp
1175						1180					1185			
Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Asn	Glu	Ile	Thr	Lys	Thr	Leu	Asn	Met	Cys
1190						1195					1200			
Phe	Ser	Ala	Leu	Pro	Ser	Tyr	Ile	Arg	Ser	Thr	Val	His	Ala	Ser
1205						1210					1215			
Arg	Glu	Ser	Asn	Ala	Val	Val	Ile	Ser	Leu	Gln	Thr	Thr	Phe	Ser
1220						1225					1230			
Leu	Ala	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Phe	Asp	Leu	Ala	Asp	Arg	Met	Gln
1235						1240					1245			
Lys	Cys	Val	Asn	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Ala	Glu	Val	Cys	Gln	Leu
1250						1255					1260			
Leu	Gly	Ser	Gln	Arg	Arg	Ile	Phe	Arg	Ala	Gly	Ser	Leu	Cys	Lys
1265						1270					1275			
Arg	Lys	Ser	Pro	Glu	Cys	Asp	Lys	Asp	Thr	Ser	Ile	Cys	Thr	Asp
1280						1285					1290			

ES 2 888 024 T3

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

<210> 38
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> H3059 sentido

<400> 38

gcgaaugcgu cgcagacaac a 21

<210> 39
 <211> 21
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> H3059 antisentido

<400> 39

5 uugucugcga cgcauucgcc a 21

<210> 40
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> H9106 sentido

<400> 40

15 cuggcguucu agucaguaaa a 21

<210> 41
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> H9106 antisentido

25 <400> 41

uuacugacua gaacgccaga c 21

30 <210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> SLURPypi

<400> 42

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

45 <210> 43
<211> 34
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia señal para fusión de SLURPgpi

5 <400> 43

Met Ala Ser Pro Arg Ala Ser Arg Trp Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Ala Pro Gly Thr Arg Asp
20 25 30

Gly Thr

10 <210> 44
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> 7.61 - SLURPgpi (7.61)

<400> 44

Asp Leu Lys Ser Gln Ser Thr Pro His Gln Glu Lys Val Ile Thr Glu
1 5 10 15

Ser Lys Ser Pro
20 20

<210> 45
<211> 20
<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> 7.62 - SLURPgpi (7.62)

30 <400> 45

Glu Lys Val Ile Thr Glu Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro
1 5 10 15

Thr Glu Ser Thr
20 20

<210> 46
<211> 20
<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> 7.63 - SLURPgpi (7.63)

<400> 46

Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr Lys Ala Val Thr Thr Asn
1 5 10 15

Ser Pro Leu Pro
20 20

45

<210> 47
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 7.64 - SLURPgpi (7.64)
 <400> 47
 10
 Lys Ala Val Thr Thr Asn Ser Pro Leu Pro Pro Ser Leu Thr Glu Ser
 1 5 10 15
 Ser Thr Glu
 <210> 48
 <211> 14
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 7.623 - SLURPgpi (7.623)
 20 <400> 48
 Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Ser Thr
 1 5 10
 25 <210> 49
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> 7.6231 - SLURPgpi (7.6231)
 <400> 49
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 35 1 5 10 15
 <210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 7.6232 - SLURPgpi (7.6232)
 45 <400> 50
 Gly Gly Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15
 <210> 51
 50 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> 7.6241 - SLURPgpi (7.6241)
 <400> 51
 Gly Gly Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10

<210> 52
 <211> 13
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> 7.6242 - SLURPgi (7.6242)
 10 <400> 52

 Gly Gly Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10

 <210> 53
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Fragmento S799 – T809

 <400> 53

 Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr
 25 1 5 10

 <210> 54
 <211> 16
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> S799A
 35 <400> 54

 Gly Gly Ala Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15
 40 <210> 55
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> K800A

 <400> 55

 Gly Gly Ser Ala Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 50 1 5 10 15

 <210> 56
 <211> 16
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> S801A
 60 <400> 56

 Gly Gly Ser Lys Ala Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15

<210> 57
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> P802A

 10 <400> 57

 Gly Gly Ser Lys Ser Ala Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15

 <210> 58
 15 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> S803A

 <400> 58

 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ala Leu Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15
 25
 <210> 59
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> L804A

 <400> 59
 35
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Ala Val Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15

 <210> 60
 <211> 16
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> V805A
 45
 <400> 60

 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Ala Ser Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15

 50 <210> 61
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> S806A

 <400> 61

 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ala Leu Pro Thr Glu Gly Gly
 60 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> L807A
 <400> 62
 10
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Ala Pro Thr Glu Gly Gly
 1 5 10 15
 15
 <210> 63
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> P808A
 <400> 63
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Ala Thr Glu Gly Gly
 25 1 5 10 15
 <210> 64
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> T809A
 <400> 64
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Ala Glu Gly Gly
 35 1 5 10 15
 <210> 65
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> E810A
 <400> 65
 Gly Gly Ser Lys Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Thr Ala Gly Gly
 45 1 5 10 15
 50

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo que se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.
2. Anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo se une a la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma de una manera dependiente de la glicosilación.
3. Anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 2, en el que el anticuerpo se une a un epítipo en el dominio extracelular de proteína HEG1 humana expresada en células de mesotelioma humanas, pero experimenta debilitación en o pérdida de unión a proteína HEG1 humana a través de un tratamiento con α 2-3 neuraminidasa o α 2-3,6,8 neuraminidasa.
4. Anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo se une a proteína HEG1 en una membrana celular de mesotelioma.
5. Anticuerpo según o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo es:
 - 1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 12, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16;
 - (2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4; o
 - (3) un anticuerpo que compite por la unión con el anticuerpo tal como se define en (1) o (2) anteriores.
6. Anticuerpo que se une a un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 53, en el que el péptido se expresa en una línea celular de mesotelioma.
7. Anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 5, en el que el antígeno es la proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.
8. Complejo de proteínas que comprende: una proteína de fusión de una región V_H o una región V_H y una región CH1 del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con proteína intelectina humana; y una cadena ligera de dicho anticuerpo.
9. Agente para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8.
10. Agente para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8, con una sonda de obtención de imágenes.
11. Kit para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8.
12. Kit para su uso en el diagnóstico *in vivo* de mesotelioma, que comprende un conjugado de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8, con una sonda de obtención de imágenes.
13. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que comprende un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8, en la que la proteína

HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.

- 5 14. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de mesotelioma, que comprende un agente de supresión de la expresión para la proteína HEG1, proteína HEG1 que es la proteína HEG1 que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene homología con la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37 del 80% o más.
- 10 15. Método de detección de mesotelioma, que comprende detectar la proteína HEG1 en una muestra separada de un organismo vivo, en el que la proteína HEG1 tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 30, 31, 33, 35 y 37.
- 15 16. Método de detección de mesotelioma, que comprende detectar la proteína HEG1 en una muestra separada de un organismo vivo mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína HEG1, el anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o el complejo de proteínas según la reivindicación 8.
- 20 17. Proteína HEG1 que tiene glicosilación obtenida de mesotelioma o un fragmento de la misma que comprende una secuencia de aminoácidos desde la posición 799 hasta la posición 809 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 35.
18. Marcador para su uso en el diagnóstico de mesotelioma, que comprende la proteína HEG1 o el fragmento de la misma según la reivindicación 17.

FIG. 1

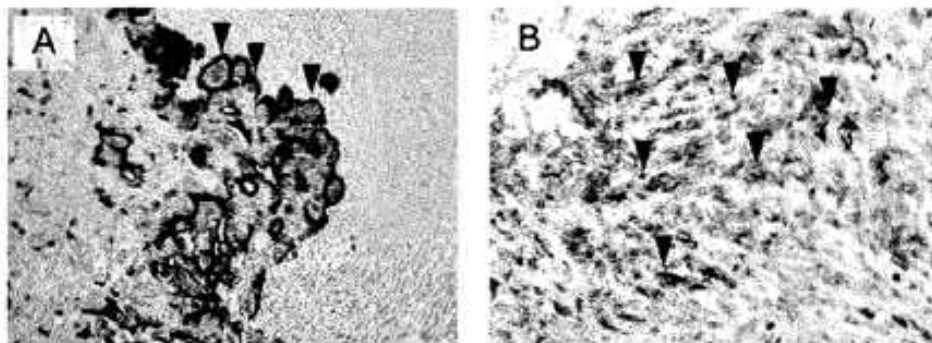


FIG. 2

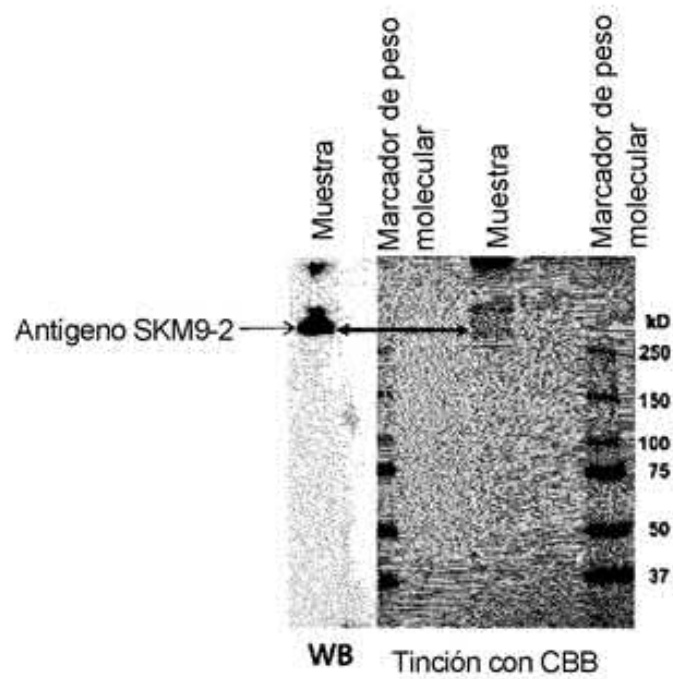


FIG. 3

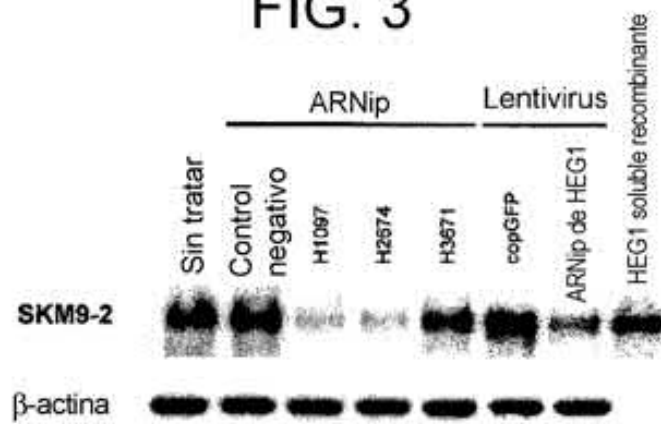


FIG. 4

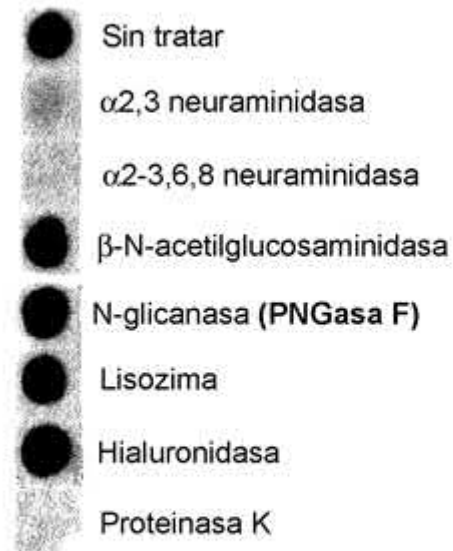


FIG. 5

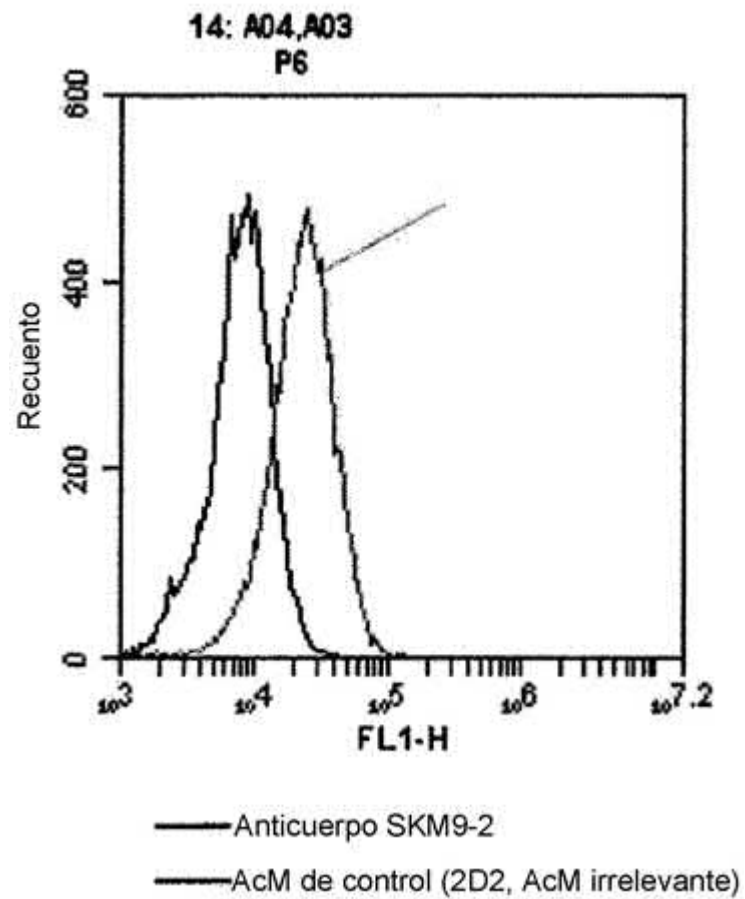


FIG. 6

Cadena ligera de anticuerpo SKM9-2 (κ): SEQ ID NO: 3, 4

Cadena pesada de anticuerpo SKM9-2 (IgG1) : SEQ ID NO: 1, 2

[illegible][illegible]

FIG. 7

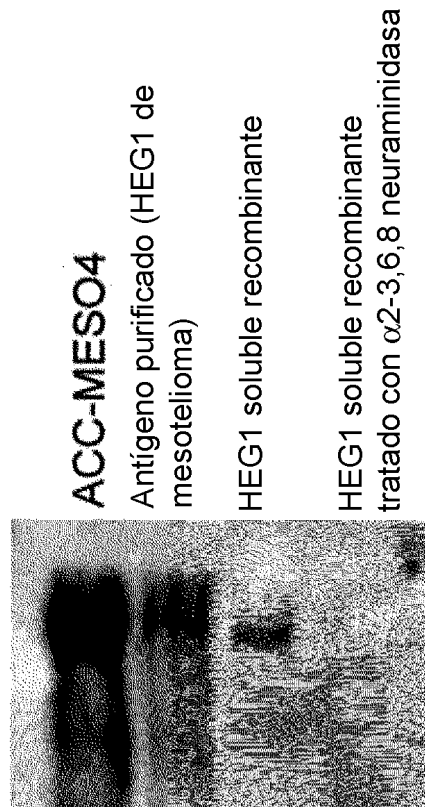


FIG. 8

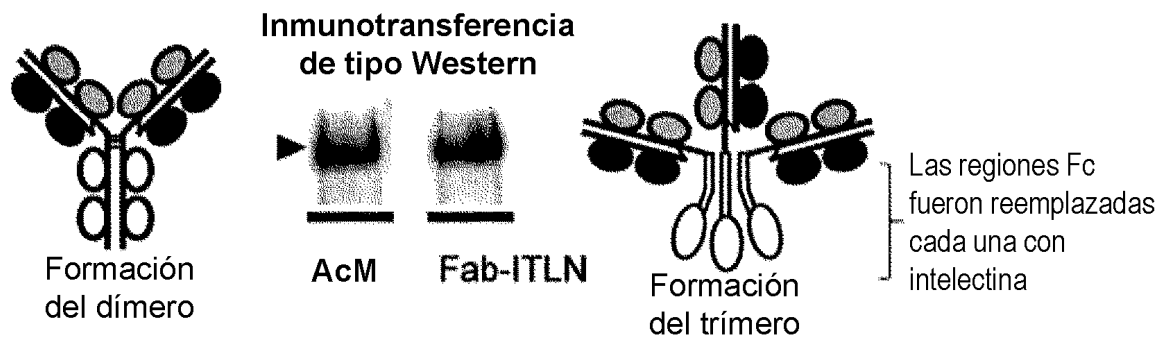


FIG. 9

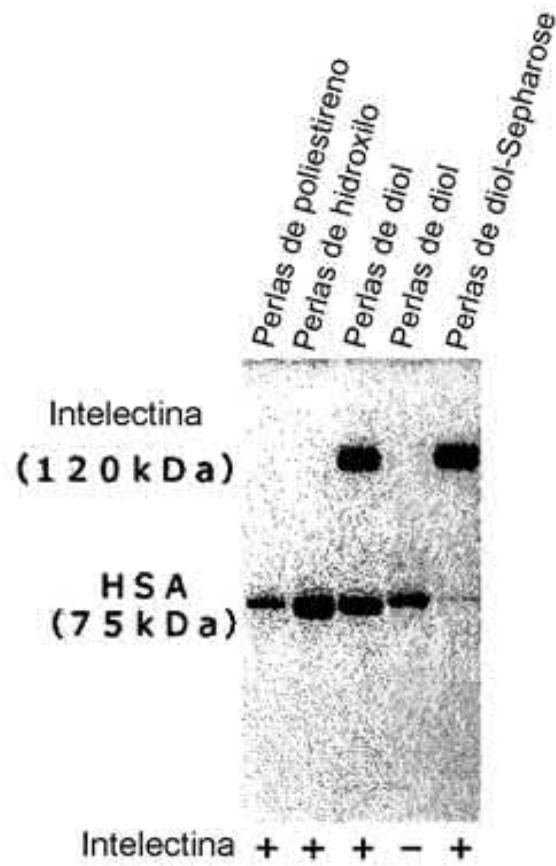


FIG. 10

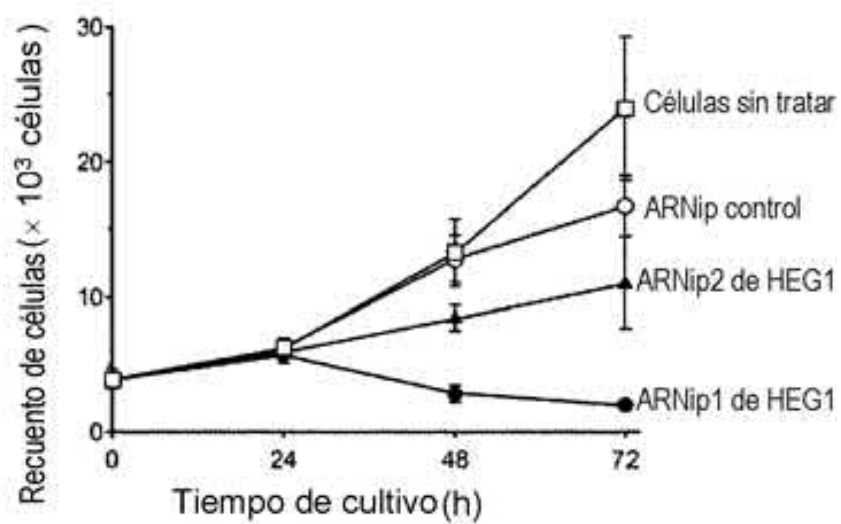


FIG. 11

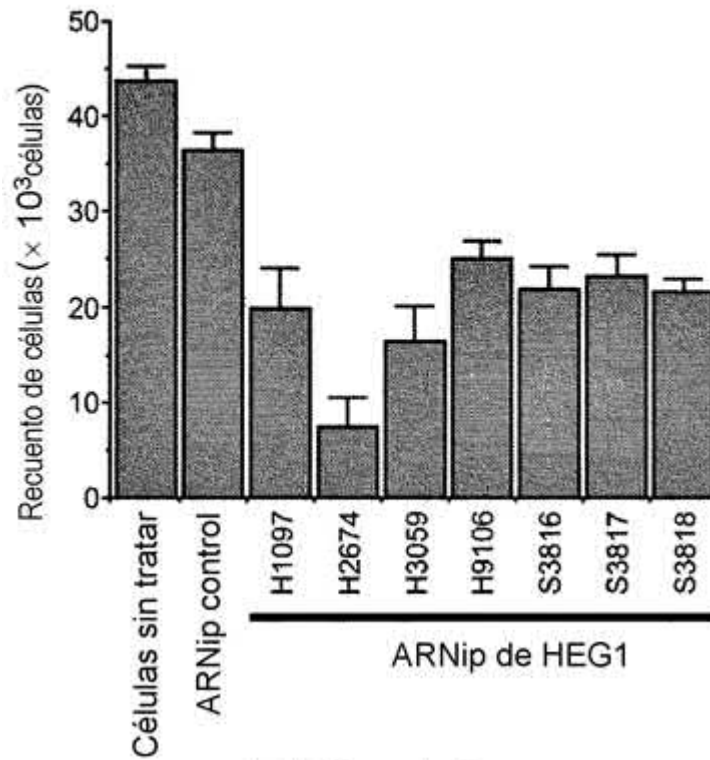


FIG. 12

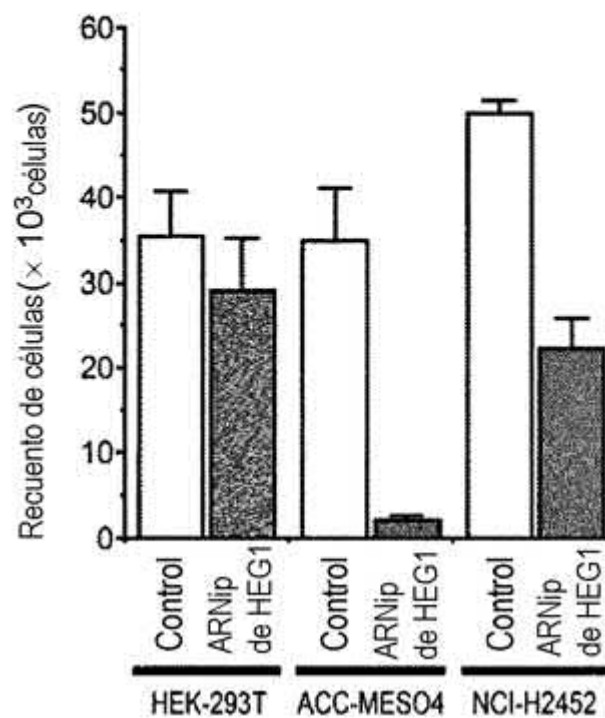




FIG. 14A

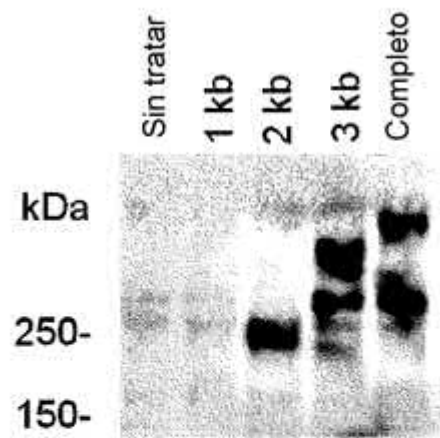


FIG. 14B

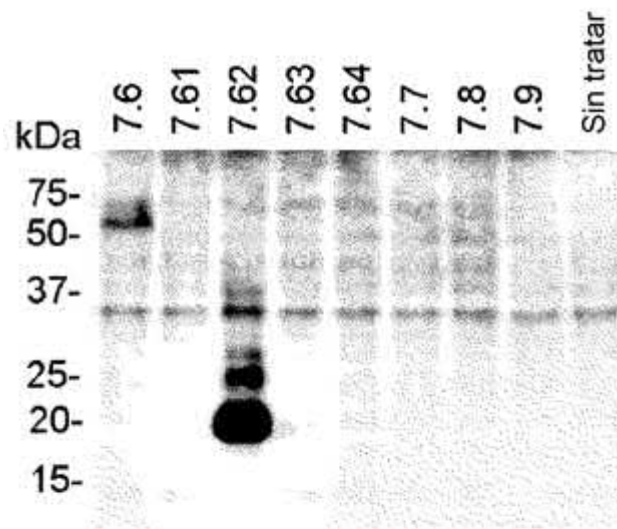


FIG. 14C

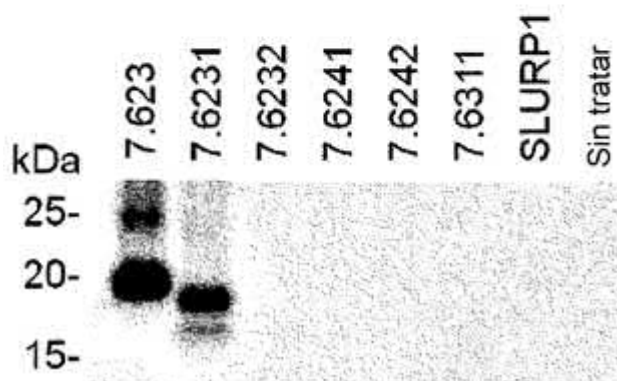


FIG. 14D

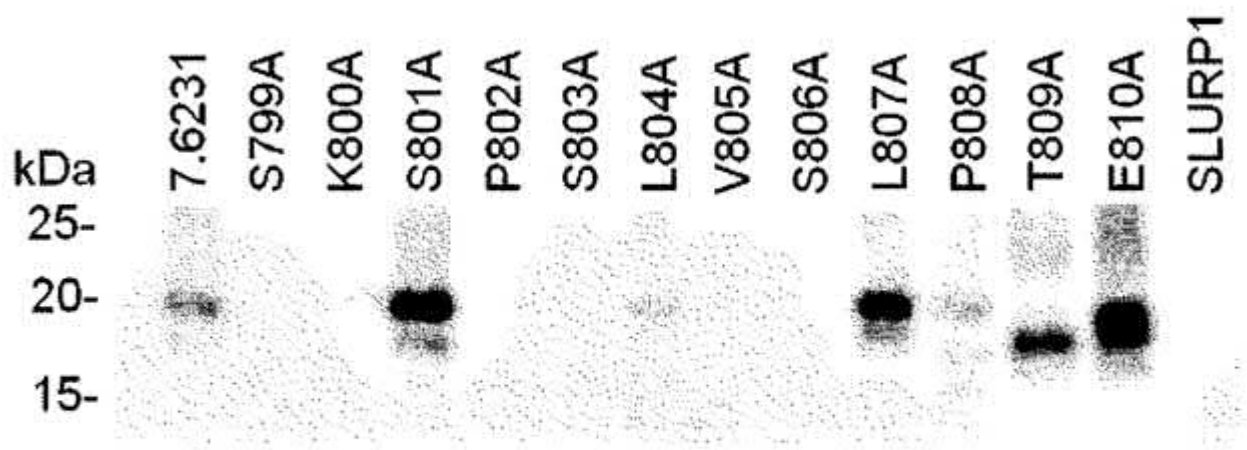


FIG. 14E

