

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 006**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02805181 .1**

96 Fecha de presentación: **17.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1531843**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.**

30 Prioridad:
17.12.2001 US 341783 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

73 Titular/es:
**ZYMOGENETICS, INC.
1201 EASTLAKE AVENUE EAST
SEATTLE, WA 98102, US**

72 Inventor/es:
**CHANDRASEKHER, Yasmin, A. y
MCKERNAN, Patricia, A.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 006 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

Procedimiento para el tratamiento del cáncer de cuello de útero

5 De acuerdo con la Sociedad Americana contra el Cáncer, en 1999 se diagnosticaron en los Estados Unidos 12.800 casos nuevos de cáncer de cuello de útero invasivo. En ese mismo año, se esperaba que 4800 pacientes muriesen a causa de la enfermedad. Esto representa aproximadamente el 1,8% de todas las muertes por cáncer en mujeres y el 18% de muertes por cáncer ginecológico. Sin embargo, en mujeres maduras de 20 a 39 años, el cáncer de cuello de útero es la segunda causa principal de muerte por cáncer. Estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado una fuerte relación entre el papilomavirus humano (PVH), la neoplasia intraepitelial de cuello de útero (NIC), y el carcinoma invasivo de cuello de útero. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar nuevas entidades terapéuticas para el tratamiento de infección por papilomavirus humano, neoplasia intraepitelial de cuello de útero y carcinoma de cuello de útero.

El documento WO 00/15264 describe inyecciones *in situ* de células presentadoras de antígenos con expresión de citocinas genéticamente potenciada.

El documento WO 99/03982 describe la interleucina-20.

15 El documento WO 99/27103 describe el polipéptido 10 de mamífero similar a citocina.

La presente invención proporciona el uso de IL-20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de cuello de útero como se define en las reivindicaciones.

La presente invención también proporciona IL-20 para su uso en el tratamiento de cáncer de cuello de útero, como se define en las reivindicaciones.

20 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento *in vitro* para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas de cuello de útero que comprende poner en contacto las células con IL-20, como se define en las reivindicaciones.

25 La interleucina-20 (formalmente denominada Zcyto10) puede producirse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO99/27103. El minipéptido IL-20 humano comprende una secuencia de 176 aminoácidos con la Met inicial como se muestra en la SEC ID N°: 1 y en la SEC ID N°: 2. Se cree que los restos amino 1-24 son una secuencia de señal y que el polipéptido IL-20 maduro está representado por la secuencia de aminoácidos que comprende el resto 25, una leucina, hasta el resto aminoácido 176, un resto de ácido glutámico, definido también por la SEC ID N°: 12. La solicitud describe las secuencias de la SEC ID N°: 3 y de la SEC ID N°: 4. El polipéptido de la SEC ID N°: 4 comprende 151 restos aminoácidos en el que los aminoácidos 1-24 comprenden una secuencia de señal y la secuencia madura comprende el resto aminoácido 25, una leucina, hasta el aminoácido 151, un ácido glutámico, definido también por la SEC ID N°: 13. Otra variante activa comprende el resto aminoácido 33, una cisteína, hasta el resto aminoácido 176 de la SEC ID N°: 2. Esta variante también se define por la SEC ID N°: 26.

30 La IL-20 de ratón también es un polipéptido compuesto por 176 restos aminoácidos como se define por las SEC ID Nos: 18 y 19. La IL-20 de ratón tiene una secuencia de señal que se extiende desde el resto aminoácido 1, una metionina, que se extiende hasta e incluyendo el resto aminoácido 24, una glicina de la SEC ID N°: 19. Por tanto, la IL-20 madura de ratón se extiende desde el resto aminoácido 25, una leucina, hasta e incluyendo el resto aminoácido 176, una leucina de la SEC ID N°: 19, definida también por la SEC ID N°: 20. Se cree que otra variante activa se extiende desde el aminoácido 33, una cisteína, hasta el aminoácido 176, de la SEC ID N°: 19. Esta variante también se define por la SEC ID N°: 25.

40 Una variante de la IL-20 de ratón se define por las SEC ID N°: 33 y 34. Esta variante tiene una longitud de 154 restos aminoácidos y tiene una secuencia de señal que se extiende desde el resto aminoácido 1, una metionina, hasta e incluyendo el resto aminoácido 24, una glicina, de la SEC ID N°: 34. Por tanto, la secuencia madura se extiende desde el resto aminoácido 25, una leucina, hasta e incluyendo, el resto aminoácido 154, una leucina, de la SEC ID N°: 34. La secuencia madura también se define por la SEC ID N°: 35.

45 Patología del cáncer de cuello de útero

50 Las células displásicas del cuello del útero y las células neoplásicas intraepiteliales del cuello del útero (CIN) se convierten en cáncer de cuello de útero invasivo a lo largo de varios años. Los grados I y II y III de CIN corresponden a displasia leve, moderada y grave. CIN III, que incluye displasia grave y carcinoma *in situ*, es poco probable que remita de manera espontánea y, si no se trata, puede penetrar eventualmente en la membrana basal, convirtiéndose en carcinoma invasivo. El carcinoma de células escamosas representa del 80 al 85% de todos los cánceres de cuello de útero; los adenocarcinomas representan la mayor parte restante. El cáncer de cuello de útero invasivo normalmente se propaga por extensión directa hacia el interior de tejidos circundantes y en la vagina o mediante los ganglios linfáticos a los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos drenados por el cuello uterino. La propagación hematológica es posible.

Síntomas, indicios y diagnóstico del cáncer de cuello de útero

La CIN (neoplasia intraepitelial del cuello del útero) es normalmente asintomática y se descubre mediante citología vaginal anómala. Las pacientes con cáncer de cuello de útero en fase precoz normalmente presentan sangrado vaginal irregular, que a menudo es postcoital, pero también puede producirse sangrado intermenstrual o menometrorragia. Las pacientes con cánceres de cuello de útero más grandes o enfermedad en fase avanzada pueden presentar secreción vaginal de olor desagradable, sangrado vaginal anómalo, o dolor pélvico. La uropatía obstructiva, dorsalgia e hinchazón de piernas son manifestaciones de la enfermedad en fase tardía. Generalmente, las lesiones sospechosas, detectadas primero por una citología vaginal se biopsian. Si la enfermedad clínica es invasiva, la estadificación se realiza en base al examen físico, incluyendo el reconocimiento metastático, cistoscopia, sigmoidoscopia, pielografía IV, radiografía de tórax y esqueleto.

Tratamiento de cáncer de cuello de útero con IL-20

Como se define en las reivindicaciones, la IL-20 puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de cuello de útero en un mamífero hembra, particularmente una mujer, que padece la enfermedad. Para la enfermedad localizada, la IL-20 puede administrarse por vía intralesional o intramuscular. Para la enfermedad metastática, la IL-20 también puede administrarse por vía intraperitoneal que incluye administración intravenosa. La IL-20 puede administrarse en solitario o junto con terapias convencionales tales como cirugía, radiación y otros agentes quimioterapéuticos tales como bleomicina, clorambucilo, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ifosfamida, mitomicina, metotrexato, vincristina, cisplatino y vinblastina.

Indicios de síntomas, y diagnóstico

Las verrugas genitales normalmente aparecen como diminutos pólipos rosas o grises blandos, húmedos que aumentan, pueden tener aspecto pedunculado y normalmente se encuentran formando grupos. Las superficies se asemejan a la superficie de una coliflor. En el hombre se producen más habitualmente en superficies calientes, húmedas en el área subpreputial, en el surco coronal, en el interior del meato uretral y en el tallo del pene. En las mujeres, se encontrarían en la vulva, pared vaginal, cuello del útero y perineo. En hombres homosexuales son particularmente habituales en la región perianal y en el recto. Las tasas de crecimiento varían, pero el embarazo, la inmunosupresión o maceración de la piel pueden acelerar tanto el crecimiento de lesiones individuales como su propagación. Las verrugas genitales normalmente pueden identificarse por su aspecto pero deben diferenciarse del condiloma plano de la sífilis secundaria. Para excluir carcinoma puede ser necesario realizar biopsias de verrugas atípicas o persistentes.

La IL-20 puede administrarse directamente en lesiones que contienen células infectadas por el PVH, en solitario o con terapias convencionales, tales como interferón alfa o interferón beta ambos disponibles en el mercado. El interferón alfa puede adquirirse en Schering Corporation of Kenilworth, Nueva Jersey con el nombre INTRON A®. El interferón beta lo produce Biogen de Cambridge, MA y se denomina AVONEX®. La IL-20 también puede administrarse con otras terapias convencionales para el tratamiento del PVH incluyendo antimetabólicos tales como podofilotoxina, podofilina, o 5-fluorouracilo; productos cáusticos tales como ácido tricloroacético o inductores de interferón tales como imiquimod.

Las cantidades de IL-20 para una terapia eficaz dependerán de diversos otros factores, incluyendo el medio de administración, el sitio diana, el estado fisiológico del paciente y otras medicaciones administradas. Por tanto, las dosificaciones de tratamiento deben valorarse para optimizar la inocuidad y eficacia. Típicamente, las dosificaciones usadas *in vitro* pueden proporcionar una orientación útil en cuanto a las cantidades útiles para la administración *in vitro* de estos reactivos. El ensayo de dosis eficaces con animales para el tratamiento de trastornos particulares proporcionará recomendaciones predictivas adicionales en cuanto a la dosificación en seres humanos. Los procedimientos para la administración incluyen, administración intravenosa, peritoneal, intramuscular o intralesional. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluirán, por nombrar algunos, agua, solución salina, tampones. Los intervalos de dosificación normalmente estarán desde 1 µg a 1000 µg por kg de peso corporal al día. Sin embargo, las dosis pueden ser mayores o menores como puede determinar un médico con experiencia habitual en la técnica. Es posible que puedan añadirse excipientes y estabilizantes. Estos incluyen, glicina, histidina, glutamato, aspartato, azúcares, sacarosa, trehalosa, galactosa, sorbitol, arginina, aminoácidos D y/o L, alcoholes de azúcar, lactosa, maltosa, treonina, lisina, metionina, isoleucina, un agente tensioactivo tal como TWEEN 80, TWEEN 20, polietilenglicol (PEG) (particularmente los PEG que tienen pesos moleculares entre 1000 y 35000 Da), alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, alcohol lanolínico y sorbitán. Puede incluirse un agente reductor tal como cisteína, N-acetilcisteína, y tioglicerol. Para un análisis completo sobre formulaciones farmacológicas e intervalos de dosificación véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición 18 (Mack Publishing Co., Easton, Penn., 1996), y Goodman y Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 9ª Ed. (Pergamon Press 1996).

La IL-20 también puede usarse para administración junto con otros tratamientos para el cáncer de cuello de útero tales como radiación y quimioterapia. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen bleomicina, clorambucilo, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ifosfamida, mitomicina, metotrexato, vincristina, cisplatino y vinblastina.

Ejemplo

La IL-20 se sometió a ensayo en un ensayo de citotoxicidad HeLa299 con el fin de medir la capacidad de IL-20 para impedir el crecimiento de las células en condiciones de crecimiento normales. Para este ensayo de inhibición celular para realizar la detección y la lectura se usó reactivo MTT (Promega, Madison, Estados Unidos). Procedimiento de ensayo de citotoxicidad:

5 DÍA 1- Las células se sembraron en placa en medio de crecimiento completo (con suero) a 5000 células/pocillo en un formato de 96 pocillos y se dejaron incubar durante una noche a 37 °C y CO₂ al 5%.

10 DÍA 2- El medio se eliminó y se añadió una respuesta a la dosis de ligandos apropiados en medio de crecimiento completo (IL-20 zmdal y MDA7 a 10, 100 y 1000 ng/ml) junto con un control positivo de ácido retinoico (100 uM) en medio de crecimiento completo, dejando al mismo tiempo algunos pocillos con medio de crecimiento completo como controles para saber cómo crecerían las células normalmente en condiciones normales. Las células se pusieron en una incubadora y se dejó proseguir el ensayo durante 72 horas.

15 DÍA 5 – Se añadieron 15 ul/pocillo de reactivo MTT, las células se dejaron incubando durante 4 horas, después se añadieron 100 ul de solución de terminación, las células se dejaron incubando durante 1 hora más, después se realizó la lectura de la placa en un contador multilabel (Victor2, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston). El protocolo MTT proporcionará dos lecturas, una a una longitud de onda de 650 (fondo) y otra a una longitud de onda de 572. Para obtener su producción real, se resta la lectura de 650 de la lectura de 572. Se realiza la media de estos números y se convierte en un valor de inhibición en %.

Resultados:

- 20 - El ácido retinoico proporcionó una inhibición de crecimiento del 53% (control positivo)
- La IL-20 proporcionó una inhibición de crecimiento máxima del 20%

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> ZymoGenetics, Inc.
- 25 <120> PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO
- <130> 01-44PC
- <150> 60/341,783
- 30 <151> 17-12-2001
- <160> 43
- <170> FastSEQ para Windows Versión 3.0
- 35 <210> 1
- <211> 926
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- 40 <220>
- <221> CDS
- <222> (45)...(572)
- <400> 1

```

cttgaattc ctagectctg tggctctccag atttcaggcc taag atg aaa gcc tct      56
                                     Met Lys Ala Ser
                                     1

agt ctt gcc ttc agc ctt etc tct get gcg ttt tat etc cta tgg act      104
Ser Leu Ala Phe Ser Leu Leu Ser Ala Ala Phe Tyr Leu Leu Trp Thr
  5                               10                               15                               20

cct tcc act gga ctg aag aca etc aat ttg gga agc tgt gtg atc gcc      152
Pro Ser Thr Gly Leu Lys Thr Leu Asn Leu Gly Ser Cys Val Ile Ala
                               25                               30                               35

aca aac ctt cag gaa ata cga aat gga ttt tct gac ata cgg ggc agt      200
Thr Asn Leu Gln Glu Ile Arg Asn Gly Phe Ser Asp Ile Arg Gly Ser
                               40                               45                               50

gtg caa gcc aaa gat gga aac att gac atc aga etc tta agg agg act      248
Val Gln Ala Lys Asp Gly Asn Ile Asp Ile Arg Ile Leu Arg Arg Thr
                               55                               60                               65

gag tct ttg caa gac aca aag cct gcg aat cga tgc tgc etc ctg cgc      296
Glu Ser Leu Gln Asp Thr Lys Pro Ala Asn Arg Cys Cys Leu Leu Arg
  70                               75                               80

cat ttg cta aga etc tat ctg gac agg gta ttt aaa aac tac cag acc      344
His Leu Leu Arg Leu Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys Asn Tyr Gln Thr
  85                               90                               95                               100

cct gac cat tat act etc cgg aag atc agc agc etc gcc aat tcc ttt      392
Pro Asp His Tyr Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu Ala Asn Ser Phe
                               105                               110                               115

ctt acc atc aag aag gac etc cgg etc tgt cat gcc cac atg aca tgc      440
Leu Thr Ile Lys Lys Asp Leu Arg Leu Cys His Ala His Met Thr Cys
                               120                               125                               130

cat tgt ggg gag gaa gca atg aag aaa tac agc cag att ctg agt cac      488
His Cys Gly Glu Glu Ala Met Lys Lys Tyr Ser Gln Ile Leu Ser His
                               135                               140                               145

ttt gaa aag ctg gaa oct cag gca gca gtt gtg aag gct ttg ggg gaa      536
Phe Glu Lys Leu Glu Pro Gln Ala Ala Val Val Lys Ala Leu Gly Glu
                               150                               155                               160

cta gac att ctt ctg caa tgg atg gag gag aca gaa taggaggaaa          582
Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met Glu Glu Thr Glu
165                               170                               175

gtgatgctgc tgctaagaat attcagggtc aagagctcca gtcttcaata cctgcagagg      642
aggcatgacc ccaaacaccac atctctttac tgtactagtc ttgtgctggt cacagtgtat      702
cttatttatg cattaactgc ttccttgcat gattgtcttt atgcacccc aatcttaatt      762
gagaccatc  ttgtataaga tttttgtaat atctttctgc tattggatat atttattagt      822
taatatattt atttattttt tgcattaat  gtatttaatt ttttacttgg gcatgaaact      882
ttaaaaaaaa ttcacaagat tataattata acctgaactag agca                      926

```

<210> 2
 <211> 176
 <212> PRT

5

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

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

```

<210> 3

<211> 793

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (45)...(497)

<400> 3

ctttgaattc cttagctcctg tgggtctccag atttcaggcc taag atg aaa gcc tct 56
Met Lys Ala Ser
1

agt ctt gcc ttc agc ctt ctc tct gct gcg ttt tat ctc cta tgg act 104
Ser Leu Ala Phe Ser Leu Leu Ser Ala Ala Phe Tyr Leu Leu Trp Thr
5 10 15 20

cct tcc act gga ctg aag aca ctc aat ttg gga agc tgt gtg atc gcc 152
Pro Ser Thr Gly Leu Lys Thr Leu Asn Leu Gly Ser Cys Val Ile Ala
25 30 35

aca aac ctc cag gaa ata cga aat gga ttt tct gac ata cgg ggc agt 200
Thr Asn Leu Gln Glu Ile Arg Asn Gly Phe Ser Asp Ile Arg Gly Ser
40 45 50

gtg caa gcc aaa gat gga aac att gac atc aga atc tta agg agg act 248
Val Gln Ala Lys Asp Gly Asn Ile Asp Ile Arg Ile Leu Arg Arg Thr
55 60 65

gag tct ttg caa gac aca aag cct gcg aat cga tgc tgc ctc ctg cgc 296
Glu Ser Leu Gln Asp Thr Lys Pro Ala Asn Arg Cys Cys Leu Leu Arg
70 75 80

cat ttg cta aga ctc tat ctg gac agg gta ttt aaa aac tac cag acc 344
His Leu Leu Arg Leu Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys Asn Tyr Gln Thr
85 90 95 100

cct gac cat tat act ctc cgg aag atc agc agc ctc gcc aat tcc ttt 392
Pro Asp His Tyr Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu Ala Asn Ser Phe
105 110 115

ctt acc atc aag aag gac ctc cgg ctc tgt ctg gaa cct cag gca gca 440
Leu Thr Ile Lys Lys Asp Leu Arg Leu Cys Leu Glu Pro Gln Ala Ala
120 125 130

gtt gtg aag gct ttg ggg gaa cta gac att ctt ctg caa tgg atg gag 488
Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met Glu
135 140 145

gag aca gaa taggaggaaa gtgatgctgc tgctaagaat attcgaggtc 537
Glu Thr Glu
150

aagagctcca gtcttcaata cctgcagagg aggcattgacc ccaaaccacc atctctttac 597
tgtactagtc ttgtgctggt cacagtgtat cttatttatg cattaactgc ttccttgcct 657
gattgtcttt atgcacccc atctttaatt gagaccatc ttgtataga tttttgtaat 717
atctttctgc tattggatat atttattagt taatatattt atttattctt tgcctattaat 777

gtatttaatt ttttac

793

<210> 4

<211> 151

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

```

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

```

<210> 5
 <211> 253
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 5

```

ctttgaattc ctagctcctg tgggtccag atttcaggcc taagatgaaa gcctctagtc      60
tgccttcag cctctctct gctgggtttt atctctatg gactccttc actggactga      120
agacactcaa tttgggaagc tctgtgatcg ccacaaacct tcaggaaata cgaatggat      180
ttctgagat acggggcagt gtgcaagcca aagatggaaa cattgacatc agaattctaa      240
ggaggactga gtc                                     253

```

<210> 6
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 6

attcctagct cctgtggtct ccag 24

15

<210> 7
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20

<400> 7

ctctgctgcg ttatctcc taagg 25

25

<210> 8
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30

<400> 8

lcccaaattg aglgtctca gt 22

35

<210> 9
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 9

cacagcttc accctgagt gcttcagtc caglgaagg agtcc 45

ES 2 371 006 T3

<210> 10
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 10

```

ttttctgaca tacggggcag tgtgcaagcc aaagatggaa acattgacat cagaatctta      60
aggaggactg agtcttttga agacacaaag cctgcgaatc gatgctgect cctgcgccat      120
ttgctaagac tctatctgga cagggtattt aaaaactacc agaccctga ccattatact      180
ctccggaaga tcagcagcct cgccaattcc tttcttacca tcaagaagga cctccggctc      240
tgtcatgcc ccatgacatg ccattgtggg gaggaagcaa tgaagaata cagccagatt      300
ctgagtcact ttgaaaagct ggaacctcag gcagcagttg tgaaggcttt gggggacta      360
gacattcttc tgcaatggat ggaggagaca gaataggagg aaagtgatgc tgcctgctaag      420
aatattcgag gtcaagagct ccagtcttca atacctgcag aggaggcatg accccaacc      480
accatctctt tactgtacta gtcttctgct ggtrcacagtg tatcttattt atgcattact      540
tgcttccttg catgattgtc tttatgcacc cccaacttia attgagacca tacttgtata      600
agatttttgt aatatctttc tgctatttga tatatttatt agttaatata ttattttatt      660
ttttgctatt aatgtattta attttttact tgggcagtaa accttaaaaa aaattcacia      720
gattatattt ataacctgac tagagca      747
    
```

<210> 11
 <211> 614
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 11

```

ttttctgaca tacggggcag tgtgcaagcc aaagatggaa acattgacat cagaatctta      60
aggaggactg agtcttttga agacacaaag cctgcgaatc gatgctgect cctgcgccat      120
ttgetaagae tctatctgga cagggtattt aaaaactacc agaccctga ccattatact      180
ctccggaaga tcagcagcct cgccaattcc tttcttacca tcaagaagga cctccggctc      240
tgtctggcac ctcaagcagc agttgtgaa gctttggggg aactagacat tcttctgcaa      300
tggatggagg agacagaata ggaggaaagt gatgctgctg ctaagaatat tcgagggtcaa      360
gagctccagt cttcaatacc tgcagaggag gcatgacccc aaaccaccat ctctttactg      420
tactagtctt gtgctggtea cagtgtatct tatttatgca ttacttgett ccttgcatag      480
ttgtctttat gcatcccaaa tcttaattga gacctactt gtataagatt ttgttaatat      540
ctttctgcta ttggatatat ttattagtta atatatttat ttaatttttg ctattatgt      600
atthaatttt ttac      614
    
```

15

<210> 12
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 12

```

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

<210> 13

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 13

```

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

<210> 14
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 14

```

Ile Ala Thr Asn Leu Gln Glu Ile Arg Asn Gly Phe Ser Asp Ile
1 5 10 15
    
```

<210> 15
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 15

```

Leu Asp Arg Val Phe Lys Asn Tyr Gln Thr Pro Asp His Tyr Thr
1 5 10 15
    
```

<210> 16
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 16

```

Leu Ala Asn Ser Phe Leu Thr Ile Lys Lys Asp Leu Arg Leu Cys
1 5 10 15
    
```

<210> 17
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 17

```

Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met
1 5 10 15
    
```

<210> 18
 <211> 824
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <220>

30 <400> 18

40

<221> CDS
 <222> (71)...(598)

<400> 18

```

tgggagacat cgatagccct gattgatctc ttggaatctt cgcttctggt ctccaggatc      60
taggtgtaag atg aaa ggc ttt ggt ctt gcc ttt gga ctg ttc tcc gct      109
      Met Lys Gly Phe Gly Leu Ala Phe Gly Leu Phe Ser Ala
            1             5             10

gtg ggt ttt ctt ctg tgg act cct tta act ggg ctg aag acc ctg cat      157
Val Gly Phe Leu Leu Trp Thr Pro Leu Thr Gly Leu Lys Thr Leu His
      15             20             25

ttg gga agc tgt gtg att act gca aac cta cag gca ata caa aag gaa      205
Leu Gly Ser Cys Val Ile Thr Ala Asn Leu Gln Ala Ile Gln Lys Glu
      30             35             40             45

ttt tct gag att cgg gat agt gtg caa gct gaa gat aca aat att gac      253
Phe Ser Glu Ile Arg Asp Ser Val Gln Ala Glu Asp Thr Asn Ile Asp
            50             55             60

atc aga att tta agg acg act gag tct ttg aaa gac ata aag tct ttg      301
Ile Arg Ile Leu Arg Thr Thr Glu Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ser Leu
            65             70             75

gat agg tgc tgc ttc ctt cgt cat cta gtg aga ttc tat ctg gac agg      349
Asp Arg Cys Cys Phe Leu Arg His Leu Val Arg Phe Tyr Leu Asp Arg
      80             85             90

gta ttc aaa gtc tac cag acc cct gac cac cat acc ctg aga aag atc      397
Val Phe Lys Val Tyr Gln Thr Pro Asp His His Thr Leu Arg Lys Ile
      95             100             105

agc agc ctg gcc aac tcc ttt ctt atc atc aag aag gac ctg tca gtc      445
Ser Ser Leu Ala Asn Ser Phe Leu Ile Ile Lys Lys Asp Leu Ser Val
     110             115             120             125

tgt cat tct cac atg gca tgt cat tgt ggg gaa gaa gca atg gag aaa      493
Cys His Ser His Met Ala Cys His Cys Gly Glu Glu Ala Met Glu Lys
            130             135             140

tac aac caa att ctg agt cac ttc ata gag ttg gaa ctt cag gca gcg      541
Tyr Asn Gln Ile Leu Ser His Phe Ile Glu Leu Glu Leu Gln Ala Ala
            145             150             155

gtg gta aag gct ttg gga gaa cta ggc att ctt ctg aga tgg atg gag      589
Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu Gly Ile Leu Leu Arg Trp Met Glu
            160             165             170

gag atg cta tagatgaag tggagaggct gctgagaaca ctccctgtcca      638
Glu Met Leu
     175

agaatctcag acctcagcac catgaagaca tggccccagg tgctggcatt tctactcaag      698
agttccagtc ctccagcacca cgaagatggc ctcaaacccac caccctttg tgatataact      758
tagtgotagc tatgtgtata ttatttctac attattggct cccttatgtg aatgccttca      818
tgtgtc      824
    
```

5

<210> 19
 <211> 176
 <212> PRT
 10 <213> Mus musculus

<400> 19

```

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

Ile Leu Ser His Phe Ile Glu Leu Glu Leu Gln Ala Ala Val Val Lys
 145         150         155         160
Ala Leu Gly Glu Leu Gly Ile Leu Leu Arg Trp Met Glu Glu Met Leu
 165         170         175

```

<210> 20
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

```

<400> 20
Leu Lys Thr Leu His Leu Gly Ser Cys Val Ile Thr Ala Asn Leu Gln
 1          5          10          15
Ala Ile Gln Lys Glu Phe Ser Glu Ile Arg Asp Ser Val Gln Ala Glu
 20          25          30
Asp Thr Asn Ile Asp Ile Arg Ile Leu Arg Thr Thr Glu Ser Leu Lys
 35          40          45
Asp Ile Lys Ser Leu Asp Arg Cys Cys Phe Leu Arg His Leu Val Arg
 50          55          60
Phe Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys Val Tyr Gln Thr Pro Asp His His
 65          70          75          80
Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu Ala Asn Ser Phe Leu Ile Ile Lys
 85          90          95
Lys Asp Leu Ser Val Cys His Ser His Met Ala Cys His Cys Gly Glu
 100         105         110
Glu Ala Met Glu Lys Tyr Asn Gln Ile Leu Ser His Phe Ile Glu Leu
 115         120         125
Glu Leu Gln Ala Ala Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu Gly Ile Leu
 130         135         140
Leu Arg Trp Met Glu Glu Met Leu
 145         150

```

<210> 21
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 21

15

```

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

```

<210> 22
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 22

5

Leu Asp Arg Val Phe Lys Val Tyr Gln Thr Pro Asp His His Thr
1 5 10 15

<210> 23
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 23

Leu Ala Asn Ser Phe Leu Ile Ile Lys Lys Asp Leu Ser Val Cys

1 5 10 15

15 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

20 <400> 24

Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu Gly Ile Leu Leu Arg Trp Met
1 5 10 15

25 <210> 25
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 25

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

30 <210> 26
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

```

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

```

```

          115          120          125
Ala Leu Gly Glu Leu Asp Ile Leu Leu Gln Trp Met Glu Glu Thr Glu
          130          135          140

```

- 5 <210> 27
- <211> 38
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

10 <400> 27

```

Cys Gly Glu Glu Ala Met Lys Lys Tyr Ser Gln Ile Leu Ser His Phe
 1          5          10          15
Glu Lys Leu Glu Pro Gln Ala Ala Val Val Lys Ala Leu Gly Glu Leu
          20          25          30
Asp Ile Leu Leu Gln Trp
          35

```

- 15 <210> 28
- <211> 71
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 28

```

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

```

- 20 <210> 29
- <211> 92
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

25

<400> 29

```

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

<210> 30

5 <211> 82

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

```

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

<210> 31

10 <211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

15

```

Leu Asp Arg Val Phe Lys Asn Tyr Gln Thr Pro Asp His Tyr Thr Leu
 1          5          10          15
Arg Lys Ile Ser Ser Leu Ala Asn Ser Phe Leu Thr Ile Lys Lys Asp
          20          25          30
Leu Arg Leu Cys
          35
    
```

<210> 32

<211> 61

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 32

```

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

25 <210> 33

<211> 756

<212> ADN
 <213> Mus musculus

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (71)...(532)

<400> 33

```

    tgggagacat cgatagccct gattgatctc tttgaatttt cgcttctggg ctcaggatc      60
    taggtgtaag atg aaa ggc ttt ggt ctt gcc ttt gga etg ttc tcc gct      109
                Met Lys Gly Phe Phe Gly Leu Ala Phe Gly Leu Phe Ser Ala
                1                5                10
10  gtg ggt ttt ctt ctc tgg act cct tta act ggg ctc aag acc ctc cat      157
    Val Gly Phe Leu Leu Trp Thr Pro Leu Thr Gly Leu Lys Thr Leu His
                15                20                25

    ttg gga agc tgt gtg att act gca aac cta cag gca ata caa aag gaa      205
    Leu Gly Ser Cys Val Ile Thr Ala Asn Leu Gln Ala Ile Gln Lys Glu
                30                35                40                45

    ttt tct gag att cgg gat agt gtg tct ttg gat agg tgc tgc ttc ctt      253
    Phe Ser Glu Ile Arg Asp Ser Val Ser Leu Asp Arg Cys Cys Phe Leu
                50                55                60

    cgt cat cta gtg aga ttc tat ctg gac agg gta ttc aaa gtc tac cag      301
    Arg His Leu Val Arg Phe Tyr Leu Asp Arg Val Phe Lys Val Tyr Gln
                65                70                75

    acc cct gac cac cat acc ctg aga aag atc agc agc ctc gcc aac tcc      349
    Thr Pro Asp His His Thr Leu Arg Lys Ile Ser Ser Leu Ala Asn Ser
                80                85                90

    ttt ctt atc atc aag aag gac ctc tca gtc tgt cat tct cac atg gca      397
    Phe Leu Ile Ile Lys Lys Asp Leu Ser Val Cys His Ser His Met Ala
                95                100                105

    tgt cat tgt ggg gaa gaa gca atg gag aaa tac aac caa att ctg agt      445
    Cys His Cys Gly Glu Glu Ala Met Glu Lys Tyr Asn Gln Ile Leu Ser
    110                115                120                125

    cac ttc ata gag ttg gaa ctt cag gca gcg gtg gta aag gct ttg gga      493
    His Phe Ile Glu Leu Glu Leu Gln Ala Ala Val Val Lys Ala Leu Gly
                130                135                140

    gaa cta ggc att ctt ctg aga tgg atg gag gag atg cta tagatgaaag      542
    Glu Leu Gly Ile Leu Leu Arg Trp Met Glu Glu Met Leu
                145                150

    tggataggct gctgagaaca ctctgtcca agaattctcag acctcagcac catgaagaca      602
    tggccccagg tgetggcatt tctactcaag agttccagtc ctcagcacca cgaagatggc      662
    ctcaaacacc caccctttg tgatataact tagtctagc tatgtgtata ttattctac      722
    attattggct cccttatgtg aatgccttca tgtg      756
    
```

15 <210> 34
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 34

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

<210> 35
 <211> 130
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 35

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

10 <210> 36
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 36

aaallctata tccacaat allcaaa 27

20 <210> 37
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25 <400> 37
 gcgaggctga tctttct 17

<210> 38
<211> 25
<212> ADN
5 <213> Mus musculus
<400> 38
tggcgaggct gctgatcttt ctgag 25

<210> 39
10 <211> 25
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 39
15 ctttatgtct ttaaagact cagtc 25

<210> 40
<211> 26
<212> ADN
20 <213> Mus musculus

<400> 40
catcagaatt ttaaggacga ctgagt 26

<210> 41
25 <211> 25
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 41
30 gttggtcagg ggtctggtag acttt 25

<210> 42
35 <211> 23
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 42
40 ggtgcatatt cctggtggct aga 23

<210> 43

<211> 25
<212> ADN
45 <213> Mus musculus

<400> 43

nttgcagtgt aaggaatac agaga

25

1

14

REIVINDICACIONES

1. El uso de un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en:
 - (a) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 33-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (b) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-176 de la SEC ID N°: 2;
 - 5 (c) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (d) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-151 de la SEC ID N°: 4; y
 - (e) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-151 de la SEC ID N°: 4;
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de cuello de útero.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas en el cuello del útero.

10
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el medicamento es para administración junto con el tratamiento de células con radiación.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el medicamento es para administración junto con el tratamiento de las células con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en bleomicina, clorambucilo, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ifosfamida, mitomicina, metotrexato, vincristina, cisplatino y vinblastina.

15
6. Un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en:
 - (a) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 33-176 de la SEC ID N°: 2;
 - 20 (b) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (c) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (d) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-151 de la SEC ID N°: 4; y
 - (e) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-151 de la SEC ID N°: 4;
 para su uso en el tratamiento de cáncer de cuello de útero.
7. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas en el cuello del útero.

25
8. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, para administrar junto con el tratamiento de las células con radiación.
9. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, para administrar junto con el tratamiento de las células con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales.

30
10. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en bleomicina, clorambucilo, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ifosfamida, mitomicina, metotrexato, vincristina, cisplatino y vinblastina.
11. Un procedimiento *in vitro* para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de células cancerosas en el cuello del útero que comprende poner en contacto las células con un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en:
 - (a) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 33-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (b) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (c) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-176 de la SEC ID N°: 2;
 - (d) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 25-151 de la SEC ID N°: 4; y
 - 40 (e) un polipéptido que consiste en los restos aminoacídicos 1-151 de la SEC ID N°: 4;
12. El procedimiento *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las células cancerosas del cuello del útero se tratan con radiación junto con dicho polipéptido.
13. El procedimiento *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las células cancerosas del cuello del útero se tratan con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales junto con dicho polipéptido.
14. El procedimiento *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en bleomicina, clorambucilo, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ifosfamida, mitomicina, metotrexato, vincristina, cisplatino y vinblastina.

45