

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 032**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/19** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754768 .7**

96 Fecha de presentación: **20.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1879611**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54 Título: **NUEVO TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y/O LA ARTRITIS.**

30 Prioridad:  
**26.04.2005 EP 05103402**  
**17.05.2005 US 681731 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:  
**MERCK SERONO SA**  
**CENTRE INDUSTRIEL**  
**1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:  
**POWER, Christine y**  
**YORKE-SMITH, Melanie**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 032 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

Nuevo tratamiento y/o prevención del cáncer y/o la artritis

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de INSP163 para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El carcinoma broncogénico es un tumor primario de pulmón sumamente maligno que da cuenta de la mayoría de los casos de cáncer de pulmón y tiene muy mal pronóstico. El carcinoma broncogénico da cuenta de más del 90% de todos los tumores pulmonares. Es el segundo cáncer más común en los varones (13%) y el tercer cáncer más común en las mujeres (13%). Es la causa principal de muerte por cáncer entre los varones (32%) y las mujeres (25%), y su incidencia parece estar creciendo más rápidamente entre las mujeres. Es el más común entre las edades de 45 y 70.

Se distinguen habitualmente cuatro tipos histológicos de carcinoma broncogénico: de células escamosas, que surge comúnmente en los bronquios mayores y se propaga por extensión directa y metástasis en los ganglios linfáticos; de células pequeñas no diferenciadas, asociado a menudo con metástasis hematógenas tempranas; de células grandes no diferenciadas, que se propaga usualmente a través del torrente sanguíneo; y adenocarcinoma, comúnmente periférico, que se propaga a menudo a través del torrente sanguíneo. Todos los tipos se propagan también comúnmente a través del sistema linfático.

El carcinoma bronquioloalveolar, un subtipo de adenocarcinoma, solidifica las vías aéreas y a menudo no se propaga más allá de los pulmones. Aunque existe una forma solitaria, este cáncer se distingue a veces de otros tipos de carcinoma broncogénico por su origen multifocal.

El síndrome de Horner (debido a la invasión de los nervios simpáticos cervicales torácicos) se caracteriza por enoftalmía, miosis, ptosis, y anhidrosis facial ipsilateral.

El síndrome de Pancoast (debido a la infiltración del plexo braquial y los bordes y vértebras vecinos) se caracteriza por dolor, entumecimiento y debilidad del brazo afectado. Ambos síndromes pueden coexistir.

Los síndromes paraneoplásicos del cáncer de pulmón, que son numerosos, son efectos remotos extrapulmonares de los tumores. Los mismos conducen a alteraciones metabólicas y neuromusculares no relacionadas con el tumor primario o las metástasis. Pueden ser el primer síntoma de aparición o recurrencia, pero no indican necesariamente que un tumor se haya propagado fuera del tórax. En la osteoartropatía hipertrófica pulmonar (la mejor conocida), aparecen deformación en palillos de tambor de los dedos de manos y pies y elevación perióstica de las partes distales de los huesos largos. Pueden verse afectados todos los niveles del sistema nervioso - causando principalmente encefalopatía, degeneración cerebelar subaguda, encefalomiелitis, el síndrome de Eaton-Lambert, y neuropatía periférica. Pueden desarrollarse polimiositis y dermatomiositis o síndromes metabólicos debidos a la producción de sustancias con actividad hormonal. Los carcinomas de células pequeñas pueden secretar ACTH ectópica, dando como resultado el síndrome de Cushing, o ADH, causando retención de agua e hiponatremia, y están asociados también con el síndrome carcinoide (enrojecimiento cutáneo, respiración sibilante, diarrea, y lesiones de las válvulas cardíacas). Los carcinomas de células escamosas pueden secretar sustancias semejantes a la hormona paratiroidea que producen hipercalcemia. Otros síndromes endocrinos asociados con carcinomas primarios de pulmón incluyen ginecomastia, hiperglucemia, tirototoxicosis, y pigmentación de la piel. Pueden aparecer también trastornos hematológicos, con inclusión de púrpura trombocitopénica, reacción leucemoide, anemia mielotísica, policitemia y trombosis marasmica.

El carcinoma de células escamosas es una forma común de cáncer de pulmón, que da cuenta de aproximadamente un tercio de todos los casos de carcinomas broncogénicos. Al contrario del adenocarcinoma, el mismo está fuertemente ligado a una historia de fumar cigarrillos. Su histogénesis puede relacionarse con inflamación crónica y lesión del epitelio bronquial, que conduce al reemplazamiento del epitelio columnar ciliado normal por un epitelio escamoso. Esta transformación de un epitelio glandular a epitelio escamoso se conoce como metaplasia escamosa.

El carcinoma broncogénico tiene mala pronóstico. Como promedio, los pacientes con carcinoma broncogénico sin tratar sobreviven 8 meses; aproximadamente 10 a 35% de los tumores son resecables, pero la tasa de supervivencia superior a 5 años es aproximadamente 13%. En los pacientes con tumores bien circunscritos de crecimiento lento, la tasa de supervivencia de 5 años después de la extirpación está comprendida desde 15% en los pacientes con carcinoma de células no pequeñas de fase IIIA a 70% en los pacientes con carcinoma de células no pequeñas de fase I. Los mejores resultados se obtienen en los pacientes con lesiones nodulares periféricas tratadas por lobectomía. Aparecen segundos cánceres primarios de pulmón en 6 a 12% de los supervivientes. Dado que el carcinoma de células pequeñas se ha propagado casi siempre más allá del sitio primario en el momento del diagnóstico, el mismo es usualmente inoperable. Raras veces, el carcinoma de células pequeñas en la fase temprana puede resecarse quirúrgicamente, pero dado que los tumores reaparecen fácilmente, se recomienda

habitualmente quimioterapia adyuvante con cisplatino y etoposido. Un segundo cáncer primario se desarrolla después del tratamiento del carcinoma de células pequeñas de fase temprana en el 25 al 50% de los casos.

La prevención del carcinoma broncogénico incluye evitación del tabaco y de la exposición a sustancias potencialmente cancerígenas en la industria.

- 5 La quimioterapia con multifármacos, particularmente cisplatino e inhibidores de las topoisomerasas - con o sin terapia de radiación - ha conducido a tasas de supervivencia mayores que las alcanzadas por la cirugía en pacientes con carcinoma de células pequeñas; las curaciones son raras. La quimioterapia en los carcinomas pulmonares de células no pequeñas no resecables de las fases IIIA, IIIB o IV parece mejorar la supervivencia mediana en 6 a 12 semanas como promedio y puede mejorar eficazmente los síntomas de la enfermedad en los pacientes que responden. Los fármacos activos en esta enfermedad incluyen compuestos de platino (es decir cisplatino y carboplatino), alcaloides de la vinca (vinorelbina, vincristina, y vinblastina), taxinas (docetaxel y paclitaxel), y diversos inhibidores de topoisomerasas.

- 15 La proteína INSP163 fue descrita en WO 2005/042576 como una proteína secretada que contiene un pliegue en rollo gelatinoso, en particular, como un miembro de la familia de citoquinas afines al TNF (factor de necrosis tumoral), específicamente como una proteína afín a c1q. No se ha proporcionado hasta ahora dato experimental alguno que demuestre cualquier implicación de INSP163 en el cáncer y/o en trastornos del tejido musculoesquelético/conectivo.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

- 20 La invención está basada en el descubrimiento inesperado de que INSP163 exhibe expresión restringida en tejidos específicos, a saber en los tejidos de tumor pulmonar y osteoartritis.

- 25 Por consiguiente, un primer objeto de la invención es la utilización de INSP163 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. Un segundo objeto de la invención es la utilización de una célula que expresa INSP163, o un vector de expresión que comprende la secuencia codificante de INSP163 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. La presente invención está dirigida también hacia una composición farmacéutica que comprende INSP163 para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.

#### DESCRIPCION DE LA INVENCION

- 30 La invención está basada en el descubrimiento inesperado de la expresión restringida de INSP163 en un tejido de tumor pulmonar y en dos tejidos de osteoartritis. El tumor pulmonar es un carcinoma broncogénico, más específicamente un carcinoma de células escamosas. Este patrón específico de expresión de INSP163 lleva a la conclusión de la implicación de INSP163 en el cáncer de pulmón y/o la osteoartritis. Estas propiedades sorprendentes caracterizadas actualmente de los polinucleótidos o los polipéptidos correspondientes de WO 2005/042576, los hacen particularmente adecuados para la preparación de un medicamento o composición farmacéutica.

- 35 En un primer aspecto, la invención se refiere por tanto al uso de un polipéptido para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, en donde dicho polipéptido se selecciona del grupo constituido por:

- 40 a) un polipéptido constituido por SEQ ID NO: 30, o  
b) un polipéptido que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30, o SEQ ID NO: 34, o  
c) una forma glicosilada del polipéptido, estando glicosilado el polipéptido en uno o más sitios, o  
d) una sal o proteína de fusión de cualquiera de a) a c).

- 45 En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de una molécula de ácido nucleico para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer de pulmón, en donde dicho ácido nucleico se selecciona del grupo constituido por:

- 50 a) una secuencia de ácido nucleico como se indica en cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 29, o SEQ ID NO: 33 o  
b) una secuencia de ácido nucleico de (a) en donde dicha secuencia de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos que tiene sustituciones conservadoras de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón que comprende un polipéptido seleccionado del grupo constituido por:

- a) un polipéptido constituido por SEQ ID NO: 30, o
- 5 b) un polipéptido que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34, o
- c) una forma glicosilada del polipéptido, estando glicosilado el polipéptido en uno o más sitios, o
- d) una sal o proteína de fusión de cualquiera de (a) a (c).

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer de pulmón que comprende un ácido nucleico seleccionado del grupo constituido por:

- 10 a) una secuencia de ácido nucleico como la indicada en cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 33, o
- b) una secuencia de ácido nucleico de (a) en donde dicha secuencia de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos que tiene sustituciones conservadoras de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34.
- 15

Las personas expertas en la técnica apreciarán que, de acuerdo con la presente invención, una sustancia que estimula la liberación o potencia la actividad de INSP163 endógena puede igualmente utilizarse para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.

20 El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 2 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163 alternativo maduro". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 34 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163 maduro", SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 34 describen en esta memoria una "forma madura". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 4 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-A". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 6 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-B". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 8 se denomina en lo sucesivo en esta memoria el "polipéptido INSP163-C". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 10 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-D". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 12 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-E". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 14 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-F", SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, o SEQ ID NO: 14 describen en esta memoria una "forma escindida".

30 Aunque la Solicitante no desea quedar ligada por esta teoría, se postula que el polipéptido INSP163 comprende además un péptido señal en el término N que tiene una longitud de 25 aminoácidos, conduciendo a un polipéptido INSP163 maduro.

Adicionalmente, se postula que el polipéptido INSP163 comprende además un péptido señal en el término N que tiene una longitud de 20 aminoácidos, conduciendo a un polipéptido INSP163 alternativo maduro.

35 La secuencia del polipéptido INSP163 maduro y el polipéptido INSP163 alternativo maduro con sus secuencias señal respectivas supuestas se indica en SEQ ID NO: 30.

El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 30 se denomina en lo sucesivo "el polipéptido INSP163".

40 Los polipéptidos descritos en esta memoria pueden comprender además un marcador histidina y se denominan en esta memoria una "forma con marcador histidina". Preferiblemente, el marcador histidina se encuentra en el término C del polipéptido. Preferiblemente, el marcador histidina comprende 1-10 restos histidina (v.g. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 restos). Más preferiblemente, el marcador histidina comprende 6 restos. Los polipéptidos preferidos son por consiguiente aquéllos que comprenden la secuencia indicada en SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 32 y/o SEQ ID NO: 36.

45 El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 16 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163 alternativo maduro con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 18 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-A con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 20 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-B con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 22 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-C con marcador histidina".

50 El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 18 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-A con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 20 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-B con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en

SEQ ID NO: 22 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-C con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 24 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-D con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 26 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-E con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 28 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-F con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 32 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163 con marcador histidina". El polipéptido que tiene la secuencia indicada en SEQ ID NO: 36 se denomina en lo sucesivo el "polipéptido INSP163-F maduro con marcador histidina".

La expresión "polipéptidos INSP163" o "INSP163" como se utiliza en esta memoria incluye el polipéptido INSP163 alternativo maduro, el polipéptido INSP163 maduro, el polipéptido INSP163-A, el polipéptido INSP163-B, el polipéptido INSP163-C, el polipéptido INSP163-D, el polipéptido INSP163-E, el polipéptido INSP163-F, el polipéptido INSP163, el polipéptido INSP163 alternativo maduro con marcador histidina, el polipéptido INSP163-A con marcador histidina, el polipéptido INSP163-B con marcador histidina, el polipéptido INSP163-C con marcador histidina, el polipéptido INSP163-D con marcador histidina, el polipéptido INSP163-E con marcador histidina, el polipéptido INSP163-F con marcador histidina, el polipéptido INSP163 con marcador histidina, el polipéptido INSP163 maduro con marcador histidina y el INSP163 de longitud total (polipéptido INSP163 maduro con péptido señal).

La molécula de ácido nucleico descrita en esta memoria comprende la secuencia de ácido nucleico indicada en SEQ ID NO: 1 (que codifica el polipéptido INSP163 alternativo maduro), SEQ ID NO: 3 (que codifica el polipéptido INSP163-A), SEQ ID NO: 5 (que codifica el polipéptido INSP163-B), SEQ ID NO: 7 (que codifica el polipéptido INSP163-C), SEQ ID NO: 9 (que codifica el polipéptido INSP163-D), SEQ ID NO: 11 (que codifica el polipéptido INSP163-E), SEQ ID NO: 13 (que codifica el polipéptido INSP163-F), SEQ ID NO: 15 (que codifica el polipéptido INSP163 alternativo maduro con marcador histidina), SEQ ID NO: 17 (que codifica el polipéptido INSP163-A con marcador histidina), SEQ ID NO: 19 (que codifica el polipéptido INSP163-B con marcador histidina), SEQ ID NO: 21 (que codifica el polipéptido INSP163-C con marcador histidina), SEQ ID NO: 23 (que codifica el polipéptido INSP163-D con marcador histidina), SEQ ID NO: 25 (que codifica el polipéptido INSP163-E con marcador histidina), SEQ ID NO: 27 (que codifica el polipéptido INSP163-F con marcador histidina), SEQ ID NO: 29 (que codifica el polipéptido INSP163), SEQ ID NO: 31 (que codifica el polipéptido INSP163 con marcador histidina), SEQ ID NO: 33 (que codifica el polipéptido INSP163 maduro), SEQ ID NO: 35 (que codifica el polipéptido INSP163 maduro con marcador histidina).

La molécula de ácido nucleico descrita en esta memoria está constituida por la secuencia de ácido nucleico indicada en SEQ ID NO: 1 (que codifica el polipéptido INSP163 alternativo maduro), SEQ ID NO: 3 (que codifica el polipéptido INSP163-A), SEQ ID NO: 5 (que codifica el polipéptido INSP163-B), SEQ ID NO: 7 (que codifica el polipéptido INSP163-C), SEQ ID NO: 9 (que codifica el polipéptido INSP163-D), SEQ ID NO: 11 (que codifica el polipéptido INSP163-E), SEQ ID NO: 13 (que codifica el polipéptido INSP163-F), SEQ ID NO: 15 (que codifica el polipéptido INSP163 alternativo maduro con marcador histidina), SEQ ID NO: 17 (que codifica el polipéptido INSP163-A con marcador histidina), SEQ ID NO: 19 (que codifica el polipéptido INSP163-B con marcador histidina), SEQ ID NO: 21 (que codifica el polipéptido INSP163-C con marcador histidina), SEQ ID NO: 23 (que codifica el polipéptido INSP163-D con marcador histidina), SEQ ID NO: 25 (que codifica el polipéptido INSP163-E con marcador histidina), SEQ ID NO: 27 (que codifica el polipéptido INSP163-F con marcador histidina), SEQ ID NO: 29 (que codifica el polipéptido INSP163), SEQ ID NO: 31 (que codifica el polipéptido INSP163 con marcador histidina), SEQ ID NO: 33 (que codifica el polipéptido INSP163 maduro), SEQ ID NO: 35 (que codifica el polipéptido INSP163 maduro con marcador histidina).

La expresión "tratamiento y/o prevención", como se utiliza en esta memoria, abarca cualquier atenuación, reducción, o prevención o bloqueo parcial, sustancial o completo de la formación, desarrollo, o progresión de la enfermedad o la formación, desarrollo o progresión de uno cualquiera, o varios, o la totalidad de los síntomas de la enfermedad.

Preferiblemente, las expresiones "tumores de los pulmones" o "cáncer de pulmón", que se utilizan intercambiabilmente en esta memoria, se seleccionan de tumores primarios benignos o malignos o de metástasis de cánceres primarios de muchos otros órganos y tejidos.

Preferiblemente, el cáncer de pulmón se selecciona de tumores primarios de pulmón que incluyen carcinoma broncogénico, carcinoide bronquial, hamartoma condromatoso (benigno), linfoma solitario, sarcoma (maligno) o linfomas multifocales.

Preferiblemente, el carcinoma bronquial se selecciona de carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas no diferenciadas, carcinoma de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma o carcinoma bronquioloalveolar.

Preferiblemente, el carcinoma broncogénico es carcinoma de células escamosas o carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

Preferiblemente, el cáncer de pulmón se selecciona de metástasis de cánceres primarios de la piel, mama, colon, próstata, riñón, tiroides, estómago, cérvix, recto, testículos, y huesos, y de melanoma.

E "carcinoide bronquial" o "adenoma bronquial", términos que pueden utilizarse de modo intercambiable, puede ser benigno o maligno y aparece por igual en ambos sexos. Su curso es prolongado. La porción endobronquial del tumor puede obstruir el lumen de los bronquios mayores. A menudo ocurre hemorragia brusca de la membrana mucosa suprayacente. Son comunes neumonía recurrente dentro de la zona del mismo pulmón y dolor pleural suprayacente localizado. Las metástasis son infrecuentes pero pueden aparecer en los ganglios linfáticos de la región.

El término "INSP163", como se utiliza en esta memoria, se refiere a una proteína que comprende SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34 (todas ellas humanas) del listado de secuencias adjunto, así como a sales de las mismas. De acuerdo con la presente invención, puede utilizarse INSP163 procedente de especies distintas de la humana, tales como ratón o rata, con tal que exista una identidad suficiente entre las proteínas a fin de permitir que la proteína exhiba su actividad biológica, y sin provocar una respuesta inmune sustancial en un ser humano.

El término "INSP163" como se utiliza en esta memoria, se refiere a SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34 que exhiban la actividad deseada en el cáncer de pulmón. De acuerdo con la invención pueden utilizarse formas glicosiladas o sialiladas diferencialmente de la proteína, con tal que las mismas exhiban algún efecto beneficioso sobre el cáncer y/o trastorno del tejido musculoesquelético/conectivo, preferiblemente un efecto que sea al menos comparable al de la proteína de longitud total. El efecto beneficioso puede medirse en uno de los tests *in vitro* o *in vivo* descritos en los ejemplos que siguen, o en cualquier otro ensayo adecuado para demostrar un efecto en el cáncer de pulmón.

De acuerdo con la presente invención, INSP163 puede ser una proteína existente naturalmente, es decir nativa, o una proteína recombinante. La producción recombinante puede realizarse en células eucariotas, tales como células de levadura o células de mamífero, preferiblemente en células CHO, células HEK (células de riñón humano embrionario) o en células o líneas de células fibroblastos humanas. La misma puede producirse adicionalmente en células procariotas tales como *E. coli*.

Preferiblemente, INSP163 está glicosilada en uno o más sitios. Puede estar también no glicosilada, dependiendo de las necesidades dadas y la fuente de producción o aislamiento de la proteína.

Preferiblemente, los polipéptidos de la invención están glicosilados en los restos 43 y/o 281 de SEQ ID NO: 30.

El término "sales" hace referencia en esta memoria tanto a sales de los grupos carboxilo como a sales de adición de ácido de los grupos amino de la molécula INSP163 o análogos de la misma. Las sales de un grupo carboxilo pueden formarse por medios conocidos en la técnica e incluyen sales inorgánicas, por ejemplo, sales de sodio, calcio, amonio, férricas o de cinc, y análogas, y sales con bases orgánicas tales como las formadas, por ejemplo, con aminas, tales como trietanolamina, arginina o lisina, piperidina, procaína y análogas. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y sales con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido oxálico. Por supuesto, cualquiera de dichas sales tiene que retener la actividad biológica de INSP163 relevante para la presente invención, es decir, ejercer un efecto beneficioso sobre el cáncer y/o el trastorno del tejido musculoesquelético/conectivo, en particular cáncer de pulmón y/u osteoartritis.

Se describen esta memoria isoformas o variantes de corte y empalme de INSP163, siempre que las mismas sean capaces de inhibir la progresión de la enfermedad y/o los síntomas de dicha enfermedad.

El término "muteínas" hace referencia a análogos de INSP163, en los cuales uno o más de los restos de aminoácido de INSP163 natural están reemplazados por restos de aminoácidos diferentes, o están deletados, o uno o más restos de aminoácidos están añadidos a la secuencia natural de INSP163, teniendo preferiblemente al menos la misma actividad que INSP163 de tipo salvaje o teniendo incluso una actividad mucho más potente. La actividad biológica de INSP163 puede medirse, v.g., por ensayo de INSP163 en su capacidad para inducir apoptosis. El ensayo que se describe en el Ejemplo 3 para determinación de la actividad de IKK2 en células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas es adecuado para determinar si INSP163 puede inducir la muerte celular. Ensayos para evaluación de las interacciones proteína-proteína son bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Ejemplos de tales ensayos son los ensayos de fijación de tipo ELISA, ensayos de inmuno-precipitación, o la medida en cualquier otro sistema adecuado tal como el sistema BIAcore. Estas muteínas se preparan por síntesis conocidas y/o por técnicas de mutagénesis orientada, o cualquier otra técnica conocida para ello.

Cualquiera de tales muteínas tiene preferiblemente una secuencia de aminoácidos suficientemente duplicativa de dicha INSP163, tal que tenga al menos una actividad sustancialmente similar a la de INSP163. La actividad de un mutante de INSP163 puede testarse adicionalmente en los ensayos explicados en el ejemplo que sigue (Ejemplo 3). La medida de la muerte celular de las células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas tratadas con INSP163 puede ser un test adecuado para evaluación de la actividad de las muteínas INSP163, por ejemplo.

Las muteínas incluyen proteínas codificadas por un ácido nucleico, tal como DNA o RNA, que se hibrida a DNA o RNA, que codifica INSP163 en condiciones severas. La expresión "condiciones severas" se refiere a condiciones de hibridación y lavado subsiguiente, que las personas con experiencia ordinaria en la técnica describen

convencionalmente como "severas". Véase Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, supra, Interscience, N.Y., §§6,3 and 6,4 (1987, 1992), y Sambrook *et al.* (Sambrook, J.C., Fritsch, E.F., y Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.).

Sin limitación, ejemplos de condiciones severas incluyen condiciones de lavado 12-20°C por debajo del valor  $T_m$  calculado del híbrido objeto de estudio en, v.g., 2 x SSC y 0,5% de SDS durante 6 minutos, 2 x SSC y 0,1% de SDS durante 15 minutos; 0,1 x SSC y 0,5% SDS a 37°C durante 30-60 minutos y finalmente, un 0,1 x SSC y 0,5% SDS a 68°C durante 30-60 minutos. Las personas con experiencia ordinaria en esta técnica comprenden que las condiciones de severidad dependen también de la longitud de las secuencias de DNA, las sondas oligonucleotídicas (tales como 10-40 bases) o las sondas de oligonucleótidos mixtas. Si se utilizan sondas mixtas, es preferible utilizar cloruro de tetrametil-amonio (TMAC) en lugar de SSC. Véase Ausubel, supra.

Cualquier muteína de este tipo tiene preferiblemente una secuencia de aminoácidos suficientemente duplicativa de la de INSP163, de tal modo que tenga una actividad biológica sustancialmente similar, o incluso mejor, que INSP163.

Una actividad fácilmente medible de INSP163 es su capacidad para inducir la muerte celular de las células del cáncer (v.g., células A549). En la medida en que la muteína tenga actividad sustancial en la inducción de la muerte celular de las células de cáncer (v.g. células A549, véase el Ejemplo 3), puede considerarse que la misma tiene actividad sustancialmente similar a INSP163. Así, puede determinarse si cualquier muteína dada tiene al menos sustancialmente la misma actividad que INSP163 por medio de experimentación de rutina que comprende someter una muteína de esta clase.

Cualquiera de dichas muteínas tiene al menos 40% de identidad u homología con la secuencia de INSP163. Más preferiblemente, la misma tiene al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o, muy preferiblemente, al menos 90% de identidad u homología con aquélla.

La identidad refleja una relación entre dos o más secuencias de polipéptidos o dos o más secuencias de polinucleótidos, determinada por comparación de las secuencias. En general, la identidad se refiere a una correspondencia exacta nucleótido a nucleótido o aminoácido a aminoácido de los dos polinucleótidos o las dos secuencias polipeptídicas, respectivamente, a en toda la longitud de las secuencias que se comparan.

Para secuencias en las cuales no existe una correspondencia exacta, puede determinarse un "% de identidad". En general, las dos secuencias a comparar se alinean para dar una correlación máxima entre las secuencias. Esto puede incluir la inserción de "lagunas" en una cualquiera o ambas secuencias, a fin de mejorar el grado de alineación. Un % de identidad puede determinarse en toda la longitud de cada una de las secuencias que se comparan (la denominada alineación global), lo que es particularmente adecuado para secuencias longitud igual o muy similar, o a lo largo de longitudes definidas más cortas (la denominada alineación local), lo que es más adecuado para secuencias de longitud desigual.

Los métodos para comparación de la identidad y homología de dos o más secuencias son bien conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, pueden utilizarse programas disponibles en el Paquete de Análisis de Secuencias Wisconsin, versión 9,1 (Devereux J. *et al.*, 1984), por ejemplo los programas BESTFIT y GAP, para determinar el % de identidad entre dos polinucleótidos y el % de identidad y el % de homología entre dos secuencias polipeptídicas, BESTFIT utiliza el algoritmo de "homología local" de Smith y Waterman (1981) y encuentra la región de semejanza simple óptima entre dos secuencias. Otros programas para determinación de la identidad o semejanza entre secuencias se conocen también en la técnica, por ejemplo la familia de programas BLAST (Altschul S F *et al.*, 1990, Altschul S F *et al.*, 1997, accesible a través de la página digital del NCBI en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) y FASTA (Pearson W R, 1990; Pearson 1988).

Las muteínas de INSP163, o los ácidos nucleicos que codifican las mismas, incluyen un conjunto finito de secuencias sustancialmente correspondientes como péptidos o polinucleótidos de sustitución que pueden ser obtenidas rutinariamente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, sin experimentación excesiva, basándose en la doctrina y las solicitudes que se presentan en esta memoria.

Cambios preferidos para muteínas son los que se conocen como sustituciones "conservadoras". Sustituciones conservadoras de aminoácidos de los polipéptidos o proteínas INSP163, pueden incluir aminoácidos sinónimos dentro de un grupo que tiene propiedades fisicoquímicas suficientemente similares para que la sustitución entre los miembros del grupo preserve la función biológica de la molécula (Grantham, 1974). Está claro que pueden hacerse también inserciones y deleciones de aminoácidos en las secuencias arriba definidas sin alterar su función, particularmente si las inserciones o deleciones implican sólo un pequeño número de aminoácidos, v.g. menos de 30, y preferiblemente menos de 10, y no eliminan o desplazan aminoácidos que son críticos para una conformación funcional, v.g. restos cisteína.

Preferiblemente, los grupos de aminoácidos sinónimos son los definidos en la Tabla I. Más preferiblemente, los grupos de aminoácidos sinónimos son los definidos en la Tabla II; y muy preferiblemente los grupos de aminoácidos sinónimos son los definidos en la Tabla III.

TABLA I

## Grupos Preferidos de Aminoácidos Sinónimos

| Aminoácido | Grupo Sinónimo                    |
|------------|-----------------------------------|
| Ser        | Ser, Thr, Gly, Asn                |
| Arg        | Arg, Gln, Lys, Glu, His           |
| Leu        | Ile, Phe, Tyr, Met, Val, Leu      |
| Pro        | Gly, Ala, Thr, Pro                |
| Thr        | Pro, Ser, Ala, Gly, His, Gln, Thr |
| Ala        | Gly, Thr, Pro, Ala                |
| Val        | Met, Tyr, Phe, Ile, Leu, Val      |
| Gly        | Ala, Thr, Pro, Ser, Gly           |
| Ile        | Met, Tyr, Phe, Val, Leu, Ile      |
| Phe        | Trp, Met, Tyr, Ile, Val, Leu, Phe |
| Tyr        | Trp, Met, Phe, Ile, Val, Leu, Tyr |
| Cys        | Ser, Thr, Cys                     |
| His        | Glu, Lys, Gln, Thr, Arg, His      |
| Gln        | Glu, Lys, Asn, His, Thr, Arg, Gln |
| Asn        | Gln, Asp, Ser, Asn                |
| Lys        | Glu, Gln, His, Arg, Lys           |
| Asp        | Glu, Asn, Asp                     |
| Glu        | Asp, Lys, Asn, Gln, His, Arg, Glu |
| Met        | Phe, Ile, Val, Leu, Met           |
| Trp        | Trp                               |

TABLA II

## Grupos Más Preferidos de Aminoácidos Sinónimos

| Aminoácido | Grupo Sinónimo          |
|------------|-------------------------|
| Ser        | Ser                     |
| Arg        | His, Lys, Arg           |
| Leu        | Leu, Ile, Phe, Met      |
| Pro        | Ala, Pro                |
| Thr        | Thr                     |
| Ala        | Pro, Ala                |
| Val        | Val, Met, Ile           |
| Gly        | Gly                     |
| Ile        | Ile, Met, Phe, Val, Leu |
| Phe        | Met, Tyr, Ile, Leu, Phe |
| Tyr        | Phe, Tyr                |
| Cys        | Cys, Ser                |
| His        | His, Gln, Arg           |
| Gln        | Glu, Gln, His           |
| Asn        | Asp, Asn                |
| Lys        | Lys, Arg                |
| Asp        | Asp, Asn                |
| Glu        | Glu, Gln                |
| Met        | Met, Phe, Ile, Val, Leu |
| Trp        | Trp                     |

TABLA III

Grupos Muy Preferidos de Aminoácidos Sinónimos

| Aminoácido | Grupo Sinónimo |
|------------|----------------|
| Ser        | Ser            |
| Arg        | Arg            |
| Leu        | Leu, Ile, Met  |
| Pro        | Pro            |
| Thr        | Thr            |
| Ala        | Ala            |
| Val        | Val            |
| Gly        | Gly            |
| Ile        | Ile, Met, Leu  |
| Phe        | Phe            |
| Tyr        | Tyr            |
| Cys        | Cys, Ser       |
| His        | His            |
| Gln        | Gln            |
| Asn        | Asn            |
| Lys        | Lys            |
| Asp        | Asp            |
| Glu        | Glu            |
| Met        | Met, Ile, Leu  |
| Trp        | Met            |

5 Ejemplos de producción de sustituciones de aminoácidos en proteínas que pueden utilizarse para la obtención de muteínas de polipéptidos o proteínas INSP163 incluyen cualesquiera pasos de métodos conocidos, tales como los presentados en las patentes US 4.959.314.

4,588,585 y 4,737,462, otorgada a Mark et al; 5,116,943 otorgada a Koths et al., 4,965,195 otorgada a Namen et al; 4,879,111 otorgada a Chong et al; y 5,017,691 otorgada a Lee et al; y las proteínas sustituidas con lisina presentadas en la Patente US 4.904.584 (Shaw et al).

10 La expresión "proteína de fusión" se refiere a un polipéptido que comprende INSP163, o una muteína del mismo, fusionado(a) con otra proteína, que, v.g., tiene un tiempo de residencia prolongado en los fluidos corporales. Proteínas de fusión que comprenden la totalidad o una parte funcional de INSP163 fusionada a la totalidad o una parte funcional de una proteína capaz de mejorar las actividades biológicas de la molécula, como la semi-vida en el cuerpo humano, por ejemplo, se prefieren de acuerdo con la invención. En una realización preferida, la proteína de fusión comprende una fusión con inmunoglobulina (Ig). Son muy preferidas Proteínas de fusión que comprenden la totalidad o parte de INSP163 fusionada a la totalidad o parte de una inmunoglobulina. Las mismas pueden ser

15

monómeras o multímeras, hetero- u homomultímeras. Ventajosamente, la proteína de fusión comprende la región constante de una inmunoglobulina, en particular de la porción Fc de la inmunoglobulina. Realizaciones en las cuales la inmunoglobulina es del isotipo IgG1 o IgG2 son más preferidas de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la fusión es una fusión Fc.

INSP163 puede fusionarse por tanto a otra proteína, polipéptido o análogo, v.g., una inmunoglobulina o un fragmento de la misma. La fusión puede ser directa, o por la vía de un péptido enlazador corto que puede ser tan corto como 1 a 3 restos de aminoácido de longitud o más largo, por ejemplo de una longitud de 13 restos de aminoácido. Dicho enlazador puede ser un tripéptido de la secuencia E-F-M (Glu-Phe-Met), por ejemplo, o una secuencia enlazadora de 13 aminoácidos que comprende Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met introducida entre la secuencia de INSP163 y la secuencia de inmunoglobulina.

Los "derivados funcionales" abarcan derivados de INSP163, y sus muteínas y proteínas de fusión, que pueden prepararse a partir de los grupos funcionales que existen como cadenas laterales en los restos de los grupos N- o C-terminales, por medios conocidos en la técnica, y se describen como largos con tal que sigan siendo farmacéuticamente aceptables, es decir que destruyan la actividad de la proteína que es al menos sustancialmente similar a la actividad de INSP163, y no confieren propiedades tóxicas a las composiciones que los contienen. El derivado funcional comprende al menos un resto unido a uno o más grupos funcionales, que existen como una o más cadenas laterales en los restos de aminoácidos.

Las cadenas laterales de polietilenglicol (PEG) son restos muy preferidos. Las cadenas laterales PEG pueden enmascarar sitios antígenicos y prolongar el tiempo de residencia de la sustancia a la que están unidas en los fluidos corporales. Otros derivados incluyen ésteres alifáticos de los grupos carboxilo, amidas de los grupos carboxilo por reacción con amoníaco o con aminas primarias o secundarias, N-acil-derivados de grupos amino libres de los restos de aminoácidos formados con restos acilo (v.g. grupos alcanóilo o aroílo carbocíclico) u O-acil-derivados de grupos hidroxilo libres (por ejemplo de restos serilo o treonilo) formados con restos acilo.

Las "fracciones activas" de INSP163 y sus muteínas y proteínas de fusión abarcan cualesquiera fragmentos o precursores de la cadena de polipéptido de la molécula de proteína solos o junto con moléculas asociadas o restos unidos a ellas, v.g. restos azúcar o fosfato, o agregados de la molécula de proteína o los restos azúcar en sí mismos, con tal que dicha fracción activa tenga al menos una actividad sustancialmente similar a INSP163.

De acuerdo con la presente invención, INSP163 puede administrarse también al cuerpo humano en forma de un vector que comprende dicha molécula de ácido nucleico. Por esta razón, la invención se refiere adicionalmente al uso de un vector que comprende dicha molécula de ácido nucleico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer de pulmón. Preferiblemente, el vector es un vector de expresión, que comprende un promotor enlazado operativamente a la totalidad o parte de la secuencia codificante de INSP163. En una realización más preferida, el vector es un vector de terapia génica. Vectores de terapia génica se conocen en la técnica, siendo la mayoría de ellos vectores derivados viralmente, tales como vectores de adenovirus o lentivirus.

De acuerdo con la invención, INSP163 puede administrarse también al cuerpo humano en forma de una célula que produce y/o secreta INSP163. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente al uso de una célula que expresa INSP163 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, es decir a terapia celular para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. La célula puede ser una que produzca naturalmente INSP163 y/o una célula transfectada que produce INSP163 recombinante. Se prefieren células que expresan y secretan cantidades elevadas de la proteína, tales como células sobreexpresantes que llevan números elevados de copias de un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica INSP163.

La invención se refiere adicionalmente a una célula que comprende un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la totalidad o parte de INSP163 para la preparación de un medicamento para tratamiento y/o prevención del cáncer de pulmón. Una célula que ha sido modificada genéticamente para producir un polipéptido de acuerdo con la invención está también dentro del alcance de la presente invención.

El uso de un vector de expresión para inducir y/o mejorar la producción endógena de INSP163 en una célula normalmente silenciosa o que expresa cantidades del inhibidor que no son suficientes, se contempla también de acuerdo con la invención. Así, la invención hace uso de una tecnología conocida como activación endógena de genes (EGA) para la producción de la proteína deseada.

De acuerdo con la invención, INSP163 puede administrarse sola o en combinación con varios otros regímenes o agentes terapéuticos (v.g. regímenes multi-fármaco) para obtener un efecto aditivo o sinérgico para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. Para ello, preferiblemente, el medicamento de la invención comprende además:

- Un agente anticáncer.

El agente anticáncer se selecciona de compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino, alcaloides de la vinca tales como vinorelbina, vincristina, y vinblastina, taxinas tales como docetaxel y paclitaxel, y diversos inhibidores de topoisomerasas.

Todos los tratamientos están destinados a uso simultáneo, secuencial o separado.

- 5 Composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las sustancias anteriores, junto con INSP163, están dentro del alcance de la presente invención.

Se describe también una composición farmacéutica que comprende INSP163, opcionalmente junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender también cualquiera de los componentes adicionales arriba identificados.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender también un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, o una célula que expresa INSP163.

Los ingredientes activos de la composición farmacéutica, es decir polipéptidos, ácidos nucleicos o células de acuerdo con la invención, o combinaciones de los mismos, así como las combinaciones de las sustancias arriba mencionadas, pueden administrarse a un individuo por diversas vías. Las rutas de administración incluyen las rutas intradérmica, transdérmica (v.g. en formulaciones de liberación lenta), intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, oral, epidural, tópica, e intranasal. Puede utilizarse cualquier otra ruta de administración terapéuticamente eficaz, por ejemplo absorción a través de tejidos epiteliales o endoteliales o por terapia génica en donde se administra al paciente una molécula de DNA que codifica el agente activo (v.g. por medio de un vector), que hace que el agente activo se exprese y secrete in vivo. Adicionalmente, la o las proteínas de acuerdo con la invención puede(n) administrarse junto con otros componentes de agentes biológicamente activos tales como agentes tensioactivos, excipientes, portadores, diluyentes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que la definición de "farmacéuticamente aceptable" abarca cualquier portador que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente activo y que no es tóxico para el hospedador al que se administra. Por ejemplo, para administración parenteral, la o las proteínas activas puede(n) formularse en una forma unitaria de dosificación para inyección en vehículos tales como solución salina, solución de dextrosa, seroalbúmina y solución de Ringer.

Para administración parenteral (v.g. intravenosa, subcutánea, intramuscular), la o las proteínas activas puede(n) formularse como una solución, suspensión, emulsión o polvo liofilizado en asociación con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable (v.g. agua, solución salina, solución de dextrosa) y aditivos que mantienen la isotonicidad (v.g. manitol) o la estabilidad química (v.g. conservantes y tampones). La formulación se esteriliza por técnicas utilizadas comúnmente.

La biodisponibilidad de la o las proteínas activas puede mejorarse también utilizando procedimientos de conjugación que aumentan la semivida de la molécula en el cuerpo humano, por ejemplo enlazando la molécula a polietilenglicol, como se describe en la Solicitud de Patente PCT WO92/13095.

La cantidad terapéuticamente eficaz de la o las proteínas activas será función de muchas variables, que incluyen el tipo de receptor, la afinidad de la sustancia de acuerdo con la invención a su receptor, cualquier actividad citotóxica residual exhibida por ellas, la ruta de administración, y las condiciones clínicas del paciente.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella que, cuando se administra la sustancia de acuerdo con la invención, da como resultado un efecto beneficioso sobre el desarrollo o la progresión de la enfermedad *in vivo*. La dosis administrada, como dosis simple o múltiple, a un individuo variará dependiendo de una diversidad de factores que incluyen las propiedades farmacocinéticas de INSP163, la ruta de administración, las condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, volumen), el alcance de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado. El ajuste y la manipulación de los intervalos de dosis establecidos están plenamente dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

La dosis del polipéptido variará desde aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg o aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg o aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg o aproximadamente 1 a 3 mg/kg, aunque, como se ha indicado arriba, esto estará sujeto a mucha discreción terapéutica. El medicamento de la invención puede administrarse diariamente, en días alternos, o tres veces por semana.

Las dosis diarias se administran usualmente en dosis divididas o en forma de liberación sostenida eficaz para obtener los resultados deseados. Pueden realizarse administraciones segunda y subsiguientes en una dosis que es igual, menor que o mayor que la dosis inicial o previa administrada al individuo. Una segunda o subsiguiente administración puede administrarse durante o antes de la aparición de la enfermedad.

El vector de expresión puede administrarse sistémicamente. Con preferencia, el vector de expresión se administra por inyección intramuscular. Una ruta de administración preferida adicional es la inhalación, en particular si está

implicado cáncer de pulmón en la enfermedad. La administración tópica de un vector de expresión que comprende secuencias de INSP163, o de un polipéptido INSP163 de acuerdo con la invención, es una ruta de administración preferida, en particular si existe implicación de la piel.

5 Un método para la preparación de una composición farmacéutica comprende mezclar una cantidad eficaz de INSP163 con un portador farmacéuticamente aceptable.

La referencia a pasos de métodos conocidos, pasos de métodos convencionales, métodos conocidos o métodos convencionales no es en absoluto una admisión de que cualquier aspecto, descripción o realización de la presente invención se haya descrito, expuesto o sugerido en la técnica relevante.

10 La descripción que antecede de las realizaciones específicas revelará tan plenamente la naturaleza general de la invención que otras personas pueden, por aplicación de conocimientos dentro de la experiencia en la técnica (con inclusión de los contenidos de las referencias citadas en esta memoria), modificar y/o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones dichas realizaciones específicas, sin experimentación excesiva, sin desviarse del concepto general de la presente invención. Por consiguiente, debe considerarse que dichas adaptaciones y modificaciones están comprendidas dentro del significado y el intervalo de equivalentes de las realizaciones descritas, basadas en la doctrina y orientaciones presentadas en esta memoria. Debe entenderse que la fraseología o terminología de esta memoria tiene por objeto servir de descripción y no de limitación, de tal modo que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva debe ser interpretada por el profesional experto a la vista de la doctrina y orientaciones presentados en esta memoria, en combinación con el conocimiento de una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

20 Una vez descrita la invención, la misma se comprenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos que siguen, los cuales se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1 - Clonación y expresión

25 La clonación de INSP163 y la construcción de vectores de expresión de células de mamífero para INSP163 se describen en el Ejemplo 4 y Ejemplo 5 de la Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004544.

### Ejemplo 2 - Análisis de los niveles de expresión del gen INSP163 por análisis TaqMan

30 El RNA total de cada muestra se sometió a transcripción inversa utilizando el Sistema de Síntesis de la Primera Cadena Superscript III para RT-PCR (Invitrogen, Cat. No. 18080-051) en un volumen de reacción final de 20 µl. Se combinaron 2 µg de RNA total con 50 ng de iniciadores hexámeros aleatorios, 10 mM de cada uno de dATP, dGTP, dCTP & dTTP, y agua tratada con DEPC en un volumen de 10 µl. La mixtura se incubó a 65°C durante 5 min y se enfrió luego en hielo durante 1 min. Se preparó la mezcla de síntesis siguiente de 10 µl de cDNA en un tubo separado: 2 µl de tampón 10X RT, 4 µl de MgCl<sub>2</sub> 25 mM, 2 µl de DTT 0,1 M, 1 µl de RnasaOUT™ (40 unidades/µl), y 1 µl de enzima SuperScript™ III RT (200 unidades/µl). Se añadió la mezcla de síntesis de cDNA a la mixtura RNA/iniciador, se mezcló suavemente y se incubó a 25°C durante 10 min y luego a 50°C durante 50 min. Se desactivó luego la enzima RT por incubación a 85°C durante 5 min. La mixtura se enfrió en hielo y se añadió luego 1 µl de Rnasa H de *E. coli* (2 unidades/µl), después de lo cual se incubó la mixtura a 37°C durante 20 min. La mixtura se enfrió en hielo y se diluyó luego en relación 1/250 con agua estéril. Se sometieron luego diluciones de la reacción de transcriptasa inversa a análisis PCR en tiempo real en un instrumento TaqMan (PE Biosystems 7700).

40 Se diseñaron iniciadores PCR para INSP163 humana y el gen de control interno gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH) utilizando el software Primer Express (PE Biosystems). Los iniciadores seleccionados fueron h-INSP163-exón3-4-331F (SEQ ID NO: 49) y h-INSP163-exón3-4-392R (SEQ ID NO: 50). La especificidad y la concentración óptima de iniciador a utilizar para el análisis TaqMan se determinaron por testado de los iniciadores específicos del gen de INSP163 en una serie de diluciones del plásmido pCR4-TOPO-INSP363. La contaminación potencial del DNA genómico del cDNA se excluyó por realización de reacciones PCR utilizando iniciadores específicos para la secuencia intrónica GAPDH. La ausencia de amplificación inespecífica se controló por análisis de los productos PCR en geles de agarosa al 4% a fin de asegurar la producción de una banda simple del peso molecular esperado.

50 Se llevaron a cabo reacciones PCR SYBR Green en tiempo real en un volumen de reacción de 50 µl que contenía 25 µl de mezcla maestra SYBR Green PCR (PE Biosystems) (a la cual se habían añadido previamente 0,5 unidades de AmpErase Uracil N-glicosilasa (UNG, PE Biosystems), 300 nM de cada iniciador de amplificación, y 5 µl del producto RT-PCR. La ciclación se realizó utilizando el Sistema de Detección ABI PRISM 7700 (TaqMan) programado como sigue: un ciclo de 50°C durante 2 min; un ciclo de 95°C durante 10 min; 40 ciclos de 95°C durante 15 s, 60°C durante 1 min. Cada reacción se llevó a cabo por duplicado y se promediaron los resultados.

55 Las reacciones específicas de iniciador de las muestras de cDNA sometidas a transcripción inversa se amplificaron de este modo y se determinaron sus valores umbral de ciclo (Ct). El valor Ct para cada muestra de cDNA se normalizó al del gen interno GAPDH como sigue. La diferencia en nivel de expresión entre el gen GAPDH y el gen

- 5 INSP163 en cada muestra de cDNA se expresó como una diferencia en el valor Ct, es decir Delta ( $\delta$ ) Ct = Ct (GAPDH) - Ct (INSP163). Los resultados para cada muestra se expresaron luego como una diferencia de multiplicidad en el número de ciclos requerido para la expresión detectable del gen INSP163 con relación a la requerida para GAPDH, de acuerdo con la fórmula Diferencia de Multiplicidad =  $2^{(-\delta Ct)}$ . Finalmente, se demostró el nivel de expresión del gen INSP163 en cada muestra de cDNA con relación al nivel de expresión del gen GAPDH, donde nivel de expresión de GAPDH = 100%, dividiendo 100 por la Diferencia de Multiplicidad para INSP163. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Expresión de INSP163 en diversos tejidos humanos tal como se mide por RT-PCR (TaqMan).

| CDNA                      | EXPRESIÓN CON<br>RELACIÓN A<br>GAPDH (= 100) |
|---------------------------|----------------------------------------------|
| S76 Cerebro               | 0,05                                         |
| S77 Corazón               | 0,07                                         |
| S78 Riñón                 | 0,29                                         |
| S79 Hígado                | 0,00                                         |
| S80 Pulmón                | 0,08                                         |
| S81 Placenta              | 0,11                                         |
| S82 Músculo esquelético   | 0,00                                         |
| S83 Intestino delgado     | 0,20                                         |
| S84 Bazo                  | 0,12                                         |
| S85 Timo                  | 0,03                                         |
| S86 Útero                 | 0,16                                         |
| S87 Médula ósea           | 0,03                                         |
| S88 Tiroides              | 0,04                                         |
| S89 Médula espinal        | 0,07                                         |
| S 90 Cérvix               | 0,27                                         |
| S91 Colon                 | 0,03                                         |
| S92 Ovario                | 0,04                                         |
| S93 Próstata              | 0,03                                         |
| S94 Testículo             | 0,07                                         |
| S95 Piel                  | 0,50                                         |
| S113 Páncreas             | 0,28                                         |
| S115 Glándula salivar     | 0,34                                         |
| S116 Glándula suprarrenal | 0,34                                         |
| S117 Universal h-ref      | 0,03                                         |
| S119 Mama                 | 0,00                                         |
| S120 Estómago             | 0,05                                         |

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| S121 Riñón fetal                   | 0,54 |
| S122 Ojo                           | 0,08 |
| S123 Glándula mamaria              | 0,04 |
| S124 Ovario                        | 0,02 |
| S125 Glándula hipófisis            | 0,22 |
| S127 Hígado de lupus humano        | 0,05 |
| S128 Pulmón de lupus humano        | 0,16 |
| S129 Bazo de lupus humano          | 0,08 |
| S130 Riñón de lupus humano         | 0,03 |
| S131 Hígado de cirrosis            | 0,03 |
| S132 Pulmón de cirrosis            | 0,00 |
| S133 Bazo de cirrosis              | 0,02 |
| S134 Intestino delgado de cirrosis | 0,13 |
| S135 Tumor de riñón                | 0,14 |
| S136 Tumor de hígado               | 0,02 |
| S137 Tumor de pulmón               | 2,56 |
| S142 Hígado fetal                  | 0,02 |
| S138 Tumor de colon                | 0,06 |
| S140 Cerebro fetal                 | 0,06 |
| S141 Bazo fetal                    | 0,03 |
| S139 Tumor de mama                 | 0,01 |
| S143 Corazón fetal                 | 0,01 |
| S11 RA2 mixto                      | 0,10 |
| S7 Fibroblastos SSCA2              | 0,09 |
| S6 Fibroblastos SSc N2             | 0,03 |
| S5 Fibroblastos NF2                | 0,21 |
| S4 Fibroblastos NF1                | 0,16 |
| S3 Fibroblastos Clark N            | 0,00 |
| S2 Fibroblastos Howard ab          | 0,04 |
| S1 Fibroblastos AG1518             | 0,02 |

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| S151 Enfermedad de cerebro                | 0,46 |
| S150 Garganta                             | 0,02 |
| S149 Vaso sanguíneo arterial              | 0,03 |
| S148 Apéndice                             | 0,06 |
| S147 Vejiga                               | 0,03 |
| S146 Adiposo                              | 0,02 |
| S145 Ganglio linfático                    | 0,03 |
| S144 Pulmón fetal                         | 0,00 |
| S67 Intestino delgado mixto UC 18         | 0,06 |
| S65 Intestino delgado mixto de Crohn 7    | 0,32 |
| S64 Intestino delgado mixto de Crohn 8    | 0,41 |
| S63 Intestino delgado mixto normal int 23 | 0,50 |
| S62 Intestino delgado mixto normal int 21 | 0,37 |
| S52 Colon mixto 13073                     | 0,03 |
| S50 Colon mixto 13224                     | 0,21 |
| S29 Pulmón mixto D                        | 0,11 |
| S28 Pulmón mixto C                        | 0,08 |
| S27 Pulmón mixto A                        | 0,06 |
| S19 OA4 mixto                             | 1,52 |
| S18 Fibroblastos LA13                     | 0,02 |
| S17 Fibroblastos LN14                     | 0,02 |
| S16 Fibroblastos LAb1                     | 0,02 |
| S15 Fibroblastos LN1                      | 0,05 |
| S13 OA1 mixto                             | 1,55 |
| S12 RA3 mixto                             | 0,03 |
| BN5 Placa aterosclerótica Z3              | 0,05 |
| BN3 Placa aterosclerótica Z2              | 0,05 |
| BN1 Placa aterosclerótica Z1              | 0,00 |
| S20 Queratinocitos de piel K1             | 0,05 |
| S21 Queratinocitos de piel K2             | 0,64 |

|                    |      |
|--------------------|------|
| S25 Pulmón LDC     | 0,21 |
| S36 THP-1 mono/mac | 0,90 |

Definiendo un umbral de nivel de expresión de INSP163 con relación a una expresión de GAPDH de 1,0, los resultados de la expresión TaqMan muestran una expresión inesperadamente restringida de INSP163 en un tejido de tumor pulmonar y en dos tejidos de osteoartritis. No se aprecia expresión alguna de INSP163 en tejidos normales de pulmón (el nivel de expresión de INSP163 con relación a GAPDH es inferior a 0,12). El tumor pulmonar es un carcinoma broncogénico, más específicamente un carcinoma de células escamosas.

Este patrón específico de expresión lleva a la conclusión de la implicación de INSP163 en el cáncer de pulmón y la osteoartritis. Estas propiedades sorprendentes que caracterizan los polinucleótidos o los polipéptidos correspondientes de la Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/004544 los hacen particularmente adecuados para la preparación de un fármaco o composición farmacéutica.

### **Ejemplo 3 - Ensayo para la determinación de la actividad de IKK2 en células de Carcinoma Pulmonar de Células No Pequeñas (A549)**

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) es una citoquina pleiotrópica con funciones múltiples que incluyen activación, diferenciación y apoptosis celular, TNF $\alpha$  ejerce a la vez efectos apoptóticos y antiapoptóticos de una manera específica del tipo de célula. Los efectos antiapoptóticos de TNF $\alpha$  parecen estar mediados por la regulación creciente de la actividad de NF- $\kappa$ B. La activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF $\alpha$  aumenta la expresión de varias proteínas antiapoptóticas que protegen las células contra la muerte celular. Cuando se inhibe este camino, TNF $\alpha$  puede inducir potencialmente la muerte celular. La activación de NF- $\kappa$ B está mediada por el complejo IKK.

Se ha desarrollado un ensayo que puede medir la activación de la actividad de IKK2 en las células A549, una célula de carcinoma pulmonar humano. Dado que TNF $\alpha$  puede inducir a la vez los caminos pro- y anti-apoptóticos, el bloqueo de la expresión de los genes anti-apoptóticos por la cicloheximida puede conducir a la muerte celular. Una vez que las células sufren apoptosis, se desprenden de la superficie de cultivo. Después de fijación de las células con violeta cristal seguida por lavado, únicamente se tiñen las células vivas y esto podría leerse a 540 nm. Así pues, se utiliza esta medida para determinar la muerte celular en las células A549.

Cuando se tratan células A549 con TNF $\alpha$  en presencia de cicloheximida. Se produce apoptosis como resultado. Después de pretratamiento de las células con IL-1 $\beta$  o TNF $\alpha$ , para inducir el camino IKK, regulando de este modo en sentido creciente los genes anti-apoptóticos, pueden protegerse las células contra la muerte inducida por el tratamiento con TNF $\alpha$  + cicloheximida. Durante el paso de pretratamiento con IL-1 $\beta$ , el bloqueo de la actividad de IKK con un inhibidor específico puede anular el efecto protector de IL-1 $\beta$  sobre la muerte celular mediada por TNF $\alpha$  + cicloheximida. Por tanto, se utiliza esta propiedad de señalización con TNF $\alpha$  para monitorizar la actividad de IKK en las células A549. El inhibidor de IKK puede bloquear de modo dependiente de la dosis el efecto protector mediado por IL-1 $\beta$  en las células A549, mientras que con EGF no se produce efecto protector alguno. El protocolo seguido para monitorización de la actividad de IKK es como sigue:

- 1) se siembran células A549 (50,000 células/pocillo) y se cultivan durante una noche,
- 2) se pretratan las células con IL-1 $\beta$  (1 ng/ml) o TNF- $\alpha$  con o sin el compuesto, es decir el polipéptido INSP163, en medio exento de suero durante una noche. El compuesto es un inhibidor específico de la actividad de IKK,
- 3) se tratan las células con TNF- $\alpha$  y cicloheximida durante 8 horas, y
- 4) se monitoriza la muerte celular con violeta cristal.

El compuesto, es decir INSP163, inducirá la muerte celular de las células de carcinoma pulmonar de células no pequeñas (células A549) en el ensayo arriba mencionado. Por consiguiente, se llega a la conclusión de que INSP163 (polipéptido INSP163) es útil para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, preferiblemente cáncer de pulmón, y preferiblemente carcinoma broncogénico.

**LISTADO DE SECUENCIAS**

<110> Applied Research Systems ARS Holding N.V

<120> NUEVO TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y/O LA ARTRITIS

<130> WO1067

<150> Solicitud de patente europea nº. 05103402.3

<151> 2005-04-26

<160> 50

<170> Seqwin99, versión 1.02

<210> 1

<211> 846

<212> DNA

```

<400>      1
gggggcgtcg gggcccgcg ggaggcacag aggacgcagc agcctggcca gcgcgcagat   60
cccccaacg ccaccgccag cgcgtcctcc cgcgaggggc tgcccgaggc cccaagcca   120
tcccaggcct caggacctga gttctccgac gccacatga catggctgaa ctttgtccgg   180
cggccggacg acggcgcctt aaggaagcgg tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat   240
ctcttcggtc cccaggacc tccaggtgca gaagtgaccg cggagactct gcttcacgag   300
tttcaggagc tgctgaaaga ggccacggag cgcgggttct cagggtctct ggaccgcgtg   360
ctgccccagg gggcgggcct gcggtggtg ggcgaggcct ttcactgccg gctgcagggg   420
ccccgccggg tggacaagcg gacgctggtg gagctgcatg gtttccaggc tctgtctgcc   480
caaggtgcct tcctgcgagg ctccggtctg agcctggcct cgggtcgggt cacggcccc   540
gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc   600
aaggcccgcc tcgcccggc ggacgtggtg tgtgttctca tctgtattga gtccctgtgc   660
cagcggcaca cgtgcctgga ggccgtctca ggcctggaga gcaacagcag ggtcttcacg   720
ctacaggtgc aggggctgct gcagctgcag gctggacagt acgcttctgt gtttgtggac   780
aatggctccg gggccgtcct caccatccag gcgggctcca gcttctccgg gctgctcctg   840
ggcacg

```

<210> 2

<211> 282

<212> PRT

<213> Homo sapiens

```

<400>      2
Gly Gly Val Gly Ala Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr Gln Gln Pro Gly
1      5      10      15

Gln Arg Ala Asp Pro Pro Asn Ala Thr Ala Ser Ala Ser Ser Arg Glu
20     25     30

Gly Leu Pro Glu Ala Pro Lys Pro Ser Gln Ala Ser Gly Pro Glu Phe
35     40     45

Ser Asp Ala His Met Thr Trp Leu Asn Phe Val Arg Arg Pro Asp Asp
50     55     60

Gly Ala Leu Arg Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp
65     70     75     80

Leu Phe Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr Ala Glu Thr
85     90     95

Leu Leu His Glu Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr Glu Arg Arg
100    105    110

Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala Gly Leu Arg
115    120    125

Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val

```

130 135 140  
 Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala  
 145 150 155 160  
 Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg  
 165 170 175  
 Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His  
 180 185 190  
 Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp  
 195 200 205  
 Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr  
 210 215 220  
 Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser  
 245 250 255  
 Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly  
 260 265 270  
 Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr  
 275 280

<210> 3  
 <211> 663  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 ccggacgacg ggcgcttaag gaagcgggtgc ggaagcaggg acaagaagcc gcgggatctc 60  
 ttcggtcccc caggacctcc aggtgcagaa gtgaccgcgg agactctgct tcacgagttt 120  
 caggagctgc tgaaagaggc cacggagcgc cggttctcag ggcttctgga cccgctgctg 180  
 ccccgagggg cgggcctgcg gctggtgggc gaggcctttc actgccggct gcaggggtccc 240  
 cgccgggtgg acaagcggac gctggtggag ctgcatggtt tccaggctcc tgctgccccaa 300  
 ggtgccttcc tgcgaggtc cggctctgag ctggcctcgg gtcggttcac ggcccccggtg 360  
 tccggcatct tccagttctc tgccagtctg cacgtggacc acagtgaact gcagggcaag 420  
 gcccggctgc gggcccggga cgtggtgtgt gttctcatct gtattgagtc cctgtgccag 480  
 cgccacacgt gcctggaggc cgtctcaggc ctggagagca acagcagggg cttcacgcta 540  
 cagggtgcagg ggctgctgca gctgcaggct ggacagtacg cttctgtgtt tgtggacaat 600  
 ggctccgggg ccgtctcac catccaggcg ggctccagct tctccgggct gctcctgggc 660  
 acg 663

<210> 4  
 <211> 221  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 4  
 Pro Asp Asp Gly Ala Leu Arg Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr  
 20 25 30  
 Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr  
 35 40 45  
 Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala  
 50 55 60  
 Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro  
 65 70 75 80

Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala  
85 90 95  
Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala  
100 105 110  
Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala  
115 120 125  
Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg  
130 135 140  
Ala Arg Asp Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln  
145 150 155 160  
Arg His Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg  
165 170 175  
Val Phe Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln  
180 185 190  
Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile  
195 200 205  
Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr  
210 215 220

<210> 5  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 5  
aagcgggtgcg gaagcagggga caagaagccg cgggatctct tccggtccccc aggacctcca 60  
ggtgcagaag tgaccgcgga gactctgctt caccagtttc aggagctgct gaaagaggcc 120  
acggagcgcc ggttctcagg gcttctggac ccgctgctgc cccagggggc gggcctgcgg 180  
ctgggtggcg aggcctttca ctgccggctg cagggtcccc gccgggtgga caagcggacg 240  
ctgggtggagc tgcattggtt ccaggctcct gctgcccagg gtgccttcct gcgaggctcc 300  
ggtctgagcc tggcctcggg tcggttcacg gcccccggtt ccggcatctt ccagttctct 360  
gccagctctgc acgtggacca cagtgaagctg cagggcaagg cccggctgcg ggccccggac 420  
gtgggtgtgtg ttctcatctg tattgagtc cgtgtccagc gccacacgtg cctggaggcc 480  
gtctcaggcc tggagagcaa cagcagggtc ttacagctac aggtgcaggg gctgctgcag 540  
ctgcaggctg gacagtacgc ttctgtgtt gtggacaatg gctccggggc cgtcctcacc 600  
atccaggcgg gctccagctt ctccgggctg ctctggggca cg 642

<210> 6  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 6  
Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro  
1 5 10 15  
Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu  
20 25 30  
Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu  
35 40 45  
Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu  
50 55 60  
Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr  
65 70 75 80  
Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe  
85 90 95

Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro  
 100 105 110  
 Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser  
 115 120 125  
 Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys Val  
 130 135 140  
 Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu Ala  
 145 150 155 160  
 Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val Gln  
 165 170 175  
 Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp  
 180 185 190  
 Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser  
 195 200 205  
 Gly Leu Leu Gly Thr  
 210

<210> 7  
 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 7  
 tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat ctcttcggtc ccccaggacc tccaggtgca 60  
 gaagtgaccg cggagactct gcttcacgag ttccaggagc tgctgaaaga ggccacggag 120  
 cgccggttct cagggtttct ggaccgcgtg ctgccccagg gggcgggcct gcggctggtg 180  
 ggcgaggcct ttactgccc gctgcagggt ccccgccggg tggacaagcg gacgctggtg 240  
 gagctgcatg gtttccaggc tctgctgcc caaggtgcct tcctgcagg ctccggtctg 300  
 agcctggcct cgggtcgggt cacggccccc gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt 360  
 ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc aaggcccggc tgcgggcccg ggacgtggtg 420  
 tgtgttttca tctgtattga gtccctgtgc cagcgcacaca cgtgcctgga ggccgtctca 480  
 ggcctggaga gcaacagcag ggtcttcacg ctacagggtc aggggctgct gcagctgcag 540  
 gctggacagt acgcttctgt gtttgtggac aatggctccg gggccgtcct caccatccag 600  
 gcgggctcca gcttctccgg gctgctcctg ggcacg 636

<210> 8  
 <211> 212  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 8  
 Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe Gln  
 20 25 30  
 Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu Leu Asp  
 35 40 45  
 Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe  
 50 55 60  
 His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val  
 65 70 75 80  
 Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg  
 85 90 95  
 Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser  
 100 105 110

Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu  
115 120 125  
Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys Val Leu Ile  
130 135 140  
Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser  
145 150 155 160  
Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu  
165 170 175  
Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp Asn Gly  
180 185 190  
Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu  
195 200 205  
Leu Leu Gly Thr  
210

<210> 9  
<211> 510  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 9  
ttctcagggc ttctggaccc gctgctgccc cagggggcgg gcctgaggct ggtgggagag 60  
gcctttcact gccggctgca ggggtccccgc cgggtggaca agcggacgct ggtggagctg 120  
catggtttcc aggtctcctgc tgcccaaggt gccttcctgc gaggtctccg tctgagcctg 180  
gcctcgggtc ggttcacggc ccccggtgcc ggcattcttc agttctctgc cagtctgcac 240  
gtggaccaca gtgagctgca gggcaaggcc cggctgcggg cccgggacgt ggtgtgtgtt 300  
ctcatctgta ttgagtcctt gtgccagcgc cacacgtgcc tggaggccgt ctgaggcctg 360  
gagagcaaca gcagggtctt cacgctacag gtgcaggggc tgctgcagct gcaggctgga 420  
cagtacgctt ctgtgtttgt ggacaatggc tccggggccg tcctcaccat ccaggcgggc 480  
tccagcttct ccgggctgct cctgggcacg 510

<210> 10  
<211> 170  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

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

Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly  
145 150 155 160

Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr  
165 170

<210> 11  
<211> 417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 11  
gtggacaagc ggacgctggt ggagctgcat gggtttccagg ctccctgctgc ccaaggtgcc 60  
ttcctgagag gctccggtct gagcctggcc tcgggtcggg tcacggcccc cgtgtccggc 120  
atcttccagt tctctgccag tctgcacgtg gaccacagtg agctgcaggg caaggcccgg 180  
ctgcggggccc gggacgtggt gtgtgttctc atctgtattg agtcccctgtg ccagcgccac 240  
acgtgccttg aggccgtctc aggcctggag agcaacagca gggctcttcac gctacagggtg 300  
caggggctgc tgcagctgca ggctggacag tacgtttctg tgtttgtgga caatggctcc 360  
ggggccgtcc tcaccatcca ggcgggctcc agcttctccg ggctgctcct gggcacg 417

<210> 12  
<211> 139  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 12  
Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala  
1 5 10 15

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

Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu  
35 40 45

His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg  
50 55 60

Asp Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His  
65 70 75 80

Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe  
85 90 95

Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala  
100 105 110

Ser Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala  
115 120 125

Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Gly Thr  
130 135

<210> 13  
<211> 405  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 13  
acgctgggtg agctgcatgg tttccaggct cctgctgccc aaggtgcctt cctgcgagggc 60  
tccgggtctga gcctggcctc gggctcgggtc acggcccccg tgtccggcat cttccagttc 120  
tctgccagtc tgcacgtgga ccacagttag ctgcagggca aggcccggtc gcggggcccgg 180  
gacgtgggtg gtgtttctcat ctgtattgag tcccgtgccc agcgccatcac gtgcctggag 240  
gccgtctcag gcctggagag caacagcagg gtcttcacgc tacagggtgca ggggctgctg 300  
cagctgcagg ctggacagta cgcttctgtg tttgtggaca atggctccgg ggccgtcctc 360  
accatccagg cgggctccag cttctccggg ctgctcctgg gcacg 405

<210> 14

<211> 135  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14  
 Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala  
 20 25 30  
 Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His  
 35 40 45  
 Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys  
 50 55 60  
 Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val  
 85 90 95  
 Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val  
 100 105 110  
 Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr  
 130 135

<210> 15  
 <211> 864  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 15  
 gggggcgctcg gggccccggcg ggaggcacag aggcgcgagc agcctggcca gcgcgcagat 60  
 ccccccaacg ccaccgccag cgcgtcctcc cgcgaggggc tgcccaggc ccccaagcca 120  
 tcccaggcct caggacctga gttctccgac gcccatga catggctgaa ctttgctcgg 180  
 cggccggacg acggcgctt aaggaagcgg tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat 240  
 ctcttcggtc ccccaggacc tccaggtgca gaagtaccg cggagactct gcttcacgag 300  
 tttcaggagc tgctgaaaga ggccacggag cggcggttct cagggttctt ggaccgctg 360  
 ctgccccagg gggcgggcct gcggctggcg ggcgaggcct ttcactgccg gctgcagggt 420  
 ccccgccggg tggacaagcg gacgctggcg gagctgcatg gtttcaggc tcctgctgcc 480  
 caagggtgctt tcctgcgagg ctccggctcg agcctggcct cgggtcggtt cacggcccc 540  
 gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc 600  
 aaggccccggc tgcggggccc ggacgtggcg tgtgttctca tctgtattga gtccctgtgc 660  
 cagcgccaca cgtgcctgga ggccgtctca ggctggaga gcaacagcag ggtcttcacg 720  
 ctacaggtgc aggggctgct gcagctgcag gctggacagt acgcttctgt gtttggtggac 780  
 aatggctccg gggccgtcct caccatccag gcgggctcca gcttctccgg gctgctcctg 840  
 ggcacgcacc atcaccatca ccat 864

<210> 16  
 <211> 288  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 16  
 Gly Gly Val Gly Ala Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr Gln Gln Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Asp Pro Pro Asn Ala Thr Ala Ser Ala Ser Ser Arg Glu  
 20 25 30  
 Gly Leu Pro Glu Ala Pro Lys Pro Ser Gln Ala Ser Gly Pro Glu Phe

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

<210> 17  
<211> 681  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 17  
ccggacgacg gcgccttaag gaagcgggtgc ggaagcaggg acaagaagcc gcgggatctc 60  
ttcgggtccc caggacctcc aggtgcagaa gtgaccgcgg agactctgct tcacgagttt 120  
caggagctgc tgaaagaggc cacggagcgc cggttctcag ggcttctgga cccgctgctg 180  
ccccaggggg cgggcctgcg gctgggtggc gaggcctttc actgccggct gcaggggtccc 240  
cgccgggtgg acaagcggac gctgggtggag ctgcatggtt tccaggctcc tgcgccccaa 300  
ggtgccttcc tgcgaggctc cggctctgagc ctggcctcgg gtcggttcac ggcccccggtg 360  
tccggcatct tccagttctc tgccagtctg cacgtggacc acagtgagct gcagggcaag 420  
ccccggctgc gggcccggga cgtgggtgtg gttctcatct gtattgagtc cctgtgccag 480  
cgccacacgt gcctggaggc cgtctcaggc ctggagagca acagcagggg cttcacgcta 540  
cagggtgcagg ggctgctgca gctgcaggct ggacagtacg cttctgtgtt tgtggacaat 600  
ggctccgggg ccgtcctcac catccaggcg ggctccagct tctccgggct gctcctgggc 660  
acgcaccatc accatcacca t 681

<210> 18  
<211> 227  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 18  
 Pro Asp Asp Gly Ala Leu Arg Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr  
 20 25 30  
 Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr  
 35 40 45  
 Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala  
 50 55 60  
 Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro  
 65 70 75 80  
 Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala  
 85 90 95  
 Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala  
 100 105 110  
 Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala  
 115 120 125  
 Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg  
 130 135 140  
 Ala Arg Asp Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln  
 145 150 155 160  
 Arg His Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg  
 165 170 175  
 Val Phe Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln  
 180 185 190  
 Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile  
 195 200 205  
 Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr His His His  
 210 215 220  
 His His His  
 225

<210> 19  
 <211> 660  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 19  
 aagcgggtgcg gaagcagggg caagaagccg cgggatctct tcgggtcccc aggacctcca 60  
 ggtgcagaag tgaccgcgga gactctgctt cacgagtttc aggagctgct gaaagaggcc 120  
 acggagcgcc ggttctcagg gcttctggac ccgctgctgc cccagggggc gggcctgcgg 180  
 ctggtgggagc aggcctttca ctgccggctg caggggtccc gccgggtgga caagcggacg 240  
 ctggtggagc tgcattggtt ccaggctcct gctgcccaag gtgccttcct gcgaggctcc 300  
 ggtctgagcc tggcctcggg tcggttcacg gcccccggtg ccggcatctt ccagttctct 360  
 gccagtctgc acgtggacca cagtgcgctg cagggcaagg cccggctgct gggccgggac 420  
 gtggtgtgtg ttctcatctg tattgagctc ctgtgccagc gccacacgtg cctggaggcc 480  
 gtctcaggcc tggagagcaa cagcaggggtc ttcacgctac aggtgcaggg gctgctgcag 540  
 ctgcaggctg gacagtacgc ttctgtgttt gtggacaatg gctccggggc cgtcctcacc 600  
 atccaggcgg gctccagctt ctccgggctg ctcttgggca cgcaccatca ccatcaccat 660

<210> 20  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 20  
 Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu  
 20 25 30  
 Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala Thr Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu  
 35 40 45  
 Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu  
 50 55 60  
 Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe  
 85 90 95  
 Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro  
 100 105 110  
 Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His Ser  
 115 120 125  
 Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys Val  
 130 135 140  
 Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu Ala  
 145 150 155 160  
 Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val Gln  
 165 170 175  
 Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp  
 180 185 190  
 Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser  
 195 200 205  
 Gly Leu Leu Leu Gly Thr His His His His His His  
 210 215 220

<210> 21  
 <211> 654  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 21  
 tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat ctcttcggtc ccccaggacc tccaggtgca 60  
 gaagtgaccg cggagactct gcttcacgag ttctcaggagc tgctgaaaga ggccacggag 120  
 cgccggttct cagggtctct ggaccgcgtg ctgccccagg gggcgggcct gcggtggtg 180  
 ggcgagccct ttactgccc gctgcagggt ccccgccggg tggacaagcg gacgctggtg 240  
 gagctgcatg gtttccaggc tctgctgcc caaggtgcct tcctgcagg ctccggtctg 300  
 agcctggcct cgggtcgggt caccgcccc gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt 360  
 ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc aaggcccggc tgcgggcccg ggacgtggtg 420  
 tgtgttctca tctgtattga gtccctgtgc cagcgccaca cgtgcctgga ggccgtctca 480  
 ggcctggaga gcaacagcag ggtcttcacg ctacagggtc aggggctgct gcagctgcag 540  
 gctggacagt acgcttctgt gtttgtggac aatggctccg gggccgtcct caccatccag 600  
 gcgggctcca gcttctccgg gctgctcctg ggcacgcacc atcaccatca ccat 654

<210> 22  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 22  
 Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly

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

<210> 23  
 <211> 528  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 23  
 ttctcagggc ttctggaccg gctgctgccc cagggggcgg gcctgcggct ggtgggagag 60  
 gcctttcact gccggctgca ggggtcccgc cgggtggaca agcggacgct ggtggagctg 120  
 catggtttcc aggtctctgc tgcccaaggt gccttctctgc gaggtctcgg tctgagcctg 180  
 gcctcgggtc ggttcacggc ccccggtgtcc ggcattcttc agttctctgc cagtctgcac 240  
 gtggaccaca gtgagctgca gggcaaggcc cggctgcggg cccgggacgt ggtgtgtgtt 300  
 ctcatctgta ttgagtcctt gtgccagcgc cacacgtgcc tggaggccgt ctcaggcctg 360  
 gagagcaaca gcagggtctt cagctacag gtgcaggggc tgctgcagct gcaggctgga 420  
 cagtacgctt ctgtgtttgt ggacaatggc tccggggccg tcctcaccat ccaggcgggc 480  
 tccagcttct ccgggctgct cctgggcacg caccatcacc atcaccat 528

<210> 24  
 <211> 176  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 24  
 Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly Ala Gly Leu Arg  
 1 5 10 15  
 Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly Pro Arg Arg Val  
 20 25 30

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

<210> 25  
 <211> 435  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 gtggacaagc ggacgctggt ggagctgcat gggtttccagg ctctctgctgc ccaagggtgcc 60  
 ttcttgcgag gctccgggtct gagcctggcc tcgggtcggt tcacggcccc cgtgtccggc 120  
 atcttccagt tctctgccag tctgcacgtg gaccacagtg agctgcaggg caaggcccgg 180  
 ctgcggggccc gggacgtggt gtgtgttctc atctgtattg agtccctgtg ccagcgccac 240  
 acgtgcctgg aggccgtctc aggcctggag agcaacagca gggctttcac gctacagggt 300  
 caggggctgc tgcagctgca ggctggacag tacgtttctg tgtttgtgga caatggctcc 360  
 ggggccgtcc tcaccatcca ggcgggctcc agcttctccg ggctgctcct gggcacgcac 420  
 catcaccatc accat 435

<210> 26  
 <211> 145  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly  
 20 25 30  
 Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu  
 35 40 45  
 His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg  
 50 55 60  
 Asp Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His  
 65 70 75 80  
 Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe  
 85 90 95  
 Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala  
 100 105 110

Ser Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala  
115 120 125

Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr His His His His His  
130 135 140

His  
145

<210> 27  
<211> 423  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 27  
acgctggtgg agctgcatgg tttccaggct cctgctgccc aagggtgcctt cctgcgaggc 60  
tccggtctga gcctggcctc gggctcgggtc acggcccccg tgtccggcat cttccagttc 120  
tctgccagtc tgcacgtgga ccacagtggag ctgcagggca aggcccggtt gcgggcccgg 180  
gacgtgggtg gtgttctcat ctgtattgag tccctgtgcc agcggccacac gtgcctggag 240  
gccgtctcag gcctggagag caacagcagg gtcttcacgc tacagggtga ggggctgctg 300  
cagctgcagg ctggacagta cgcttctgtg tttgtggaca atggctccgg ggccgtcttc 360  
accatccagg cgggctccag cttctccggg ctgctcctgg gcacgcacca tcaccatcac 420  
cat 423

<210> 28  
<211> 141  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 28  
Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala  
1 5 10 15  
Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala  
20 25 30  
Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser Ala Ser Leu His Val Asp His  
35 40 45  
Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu Arg Ala Arg Asp Val Val Cys  
50 55 60  
Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys Gln Arg His Thr Cys Leu Glu  
65 70 75 80  
Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser Arg Val Phe Thr Leu Gln Val  
85 90 95  
Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val  
100 105 110  
Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe  
115 120 125  
Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr His His His His His His  
130 135 140

<210> 29  
<211> 906  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 29  
atgcggcgct gggcctgggc cgcgggtcgtg gtcctcctcg ggccgcagct cgtgctcctc 60  
gggggcgtcg gggcccggcg ggaggcacag aggacgcagc agcctggcca gcgcgcagat 120  
ccccccaacg ccaccgccag cgcgtcctcc cgcgaggggc tgcccagggc cccaagcca 180  
tcccaggcct caggacctga gttctccgac gccacatga catggctgaa ctttgtccgg 240  
cggccggacg acggcgccct aaggaagcgg tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat 300

```

ctcttcggtc cccagggacc tccaggtgca gaagtgaccg cggagactct gcttcacgag 360
tttcaggagc tgctgaaaga ggccacggag cggcggttct cagggttctt ggaccgcgtg 420
ctgccccagg gggcgggcct gcggctggtg ggcgaggcct ttcactgccg gctgcagggt 480
ccccgccggg tggacaagcg gacgctggtg gagctgcatg gtttcaggc tctgctgcc 540
caaggtgcct tcctgcgagg ctccggtctg agcctggcct cgggtcgggt cacggcccc 600
gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc 660
aaggccccgc tgcggggccc ggacgtggtg tgtgttctca tctgtattga gtccctgtgc 720
cagcgccaca cgtgcctgga ggccgtctca ggcctggaga gcaacagcag ggtcttcacg 780
ctacaggtgc aggggctgct gcagctgcag gctggacagt acgcttctgt gtttgtggac 840
aatggctccg gggccgtcct caccatccag gcgggctcca gcttctccgg gctgctcctg 900
ggcacg 906

```

```

<210> 30
<211> 302
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 30
Met Arg Arg Trp Ala Trp Ala Val Val Val Leu Leu Gly Pro Gln
1 5 10 15
Leu Val Leu Leu Gly Gly Val Gly Ala Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr
20 25 30
Gln Gln Pro Gly Gln Arg Ala Asp Pro Pro Asn Ala Thr Ala Ser Ala
35 40 45
Ser Ser Arg Glu Gly Leu Pro Glu Ala Pro Lys Pro Ser Gln Ala Ser
50 55 60
Gly Pro Glu Phe Ser Asp Ala His Met Thr Trp Leu Asn Phe Val Arg
65 70 75 80
Arg Pro Asp Asp Gly Ala Leu Arg Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys
85 90 95
Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val
100 105 110
Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala
115 120 125
Thr Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly
130 135 140
Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly
145 150 155 160
Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln
165 170 175
Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu
180 185 190
Ala Ser Gly Arg Phe Thr Ala Pro Val Ser Gly Ile Phe Gln Phe Ser
195 200 205
Ala Ser Leu His Val Asp His Ser Glu Leu Gln Gly Lys Ala Arg Leu
210 215 220
Arg Ala Arg Asp Val Val Cys Val Leu Ile Cys Ile Glu Ser Leu Cys
225 230 235 240
Gln Arg His Thr Cys Leu Glu Ala Val Ser Gly Leu Glu Ser Asn Ser
245 250 255
Arg Val Phe Thr Leu Gln Val Gln Gly Leu Leu Gln Leu Gln Ala Gly
260 265 270

```

Gln Tyr Ala Ser Val Phe Val Asp Asn Gly Ser Gly Ala Val Leu Thr  
275 280 285

Ile Gln Ala Gly Ser Ser Phe Ser Gly Leu Leu Leu Gly Thr  
290 295 300

<210> 31  
<211> 924  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 31  
atgcggcgct gggcctgggc cgcggtcgtg gtcctcctcg ggccgcagct cgtgctcctc 60  
ggggcgctcg gggcccggcg ggaggcacag aggacgcagc agcctggcca gcgcgcagat 120  
ccccccaacg ccaccgccag cgcgtcctcc cgcgaggggc tgcccagggc cccaagcca 180  
tccaggcctt caggacctga gttctccgac gcccacatga catggctgaa ctttgtccgg 240  
cggccggacg acggcgctt aaggaagcgg tgcggaagca gggacaagaa gccgcgggat 300  
ctcttcggtc ccccaggacc tccagggtga gaagtgaccg cggagactct gcttcacgag 360  
tttcaggagc tgctgaaaga ggcacggag cgcgggttct cagggttctt ggaccgctg 420  
ctgccccagg gggcgggcct gcggctgggt ggcgaggcct ttcactgccg gctgcagggt 480  
ccccgccggg tggacaagcg gacgctgggt gagctgcatg gtttccaggc tctgtctgcc 540  
caagggtgctt tctgcgagg ctccgggtctg agcctggcct cgggtcgggt cacggcccc 600  
gtgtccggca tcttccagtt ctctgccagt ctgcacgtgg accacagtga gctgcagggc 660  
aaggcccggc tgcgggcccg ggacgtgggt tgtgttctca tctgtattga gtcctgtgc 720  
cagcgccaca cgtgcctgga ggccgtctca ggctggaga gcaacagcag ggtcttcacg 780  
ctacagggtg aggggctgct gcagctgcag gctggacagt acgcttctgt gtttgtggac 840  
aatggctccg gggccgtcct caccatccag gcgggtcca gcttctccgg gctgctcctg 900  
ggcacgcacc atcaccatca ccat 924

<210> 32  
<211> 308  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 32  
Met Arg Arg Trp Ala Trp Ala Ala Val Val Val Leu Leu Gly Pro Gln  
1 5 10 15  
Leu Val Leu Leu Gly Gly Val Gly Ala Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr  
20 25 30  
Gln Gln Pro Gly Gln Arg Ala Asp Pro Pro Asn Ala Thr Ala Ser Ala  
35 40 45  
Ser Ser Arg Glu Gly Leu Pro Glu Ala Pro Lys Pro Ser Gln Ala Ser  
50 55 60  
Gly Pro Glu Phe Ser Asp Ala His Met Thr Trp Leu Asn Phe Val Arg  
65 70 75 80  
Arg Pro Asp Asp Gly Ala Leu Arg Lys Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys  
85 90 95  
Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val  
100 105 110  
Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe Gln Glu Leu Leu Lys Glu Ala  
115 120 125  
Thr Glu Arg Arg Phe Ser Gly Leu Leu Asp Pro Leu Leu Pro Gln Gly  
130 135 140  
Ala Gly Leu Arg Leu Val Gly Glu Ala Phe His Cys Arg Leu Gln Gly  
145 150 155 160  
Pro Arg Arg Val Asp Lys Arg Thr Leu Val Glu Leu His Gly Phe Gln  
165 170 175  
Ala Pro Ala Ala Gln Gly Ala Phe Leu Arg Gly Ser Gly Leu Ser Leu

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |  |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|--|
| 180        |            |            |            |            |            | 185        |            |            |            |            |            | 190        |            |            |            |  |  |
| Ala        | Ser        | Gly<br>195 | Arg        | Phe        | Thr        | Ala        | Pro<br>200 | Val        | Ser        | Gly        | Ile        | Phe<br>205 | Gln        | Phe        | Ser        |  |  |
| Ala        | Ser<br>210 | Leu        | His        | Val        | Asp        | His<br>215 | Ser        | Glu        | Leu        | Gln        | Gly<br>220 | Lys        | Ala        | Arg        | Leu        |  |  |
| Arg<br>225 | Ala        | Arg        | Asp        | Val        | Val<br>230 | Cys        | Val        | Leu        | Ile        | Cys<br>235 | Ile        | Glu        | Ser        | Leu        | Cys<br>240 |  |  |
| Gln        | Arg        | His        | Thr        | Cys<br>245 | Leu        | Glu        | Ala        | Val        | Ser<br>250 | Gly        | Leu        | Glu        | Ser        | Asn<br>255 | Ser        |  |  |
| Arg        | Val        | Phe        | Thr<br>260 | Leu        | Gln        | Val        | Gln        | Gly<br>265 | Leu        | Leu        | Gln        | Leu        | Gln<br>270 | Ala        | Gly        |  |  |
| Gln        | Tyr        | Ala<br>275 | Ser        | Val        | Phe        | Val        | Asp<br>280 | Asn        | Gly        | Ser        | Gly        | Ala<br>285 | Val        | Leu        | Thr        |  |  |
| Ile        | Gln<br>290 | Ala        | Gly        | Ser        | Ser        | Phe<br>295 | Ser        | Gly        | Leu        | Leu        | Leu<br>300 | Gly        | Thr        | His        | His        |  |  |

His His His His  
305

```
<210> 33
<211> 831
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

| <400>      | 33          |             |            |            |             |  |     |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|--|-----|
| ggcggggagg | cacagaggac  | gcagcagcct  | ggccagcgcg | cagatcccc  | caacgccacc  |  | 60  |
| gccagcgcg  | cctcccgcga  | ggggctgccc  | gagggccccc | agccatccca | ggcctcagga  |  | 120 |
| cctgagttct | ccgacgcccc  | catgacatgg  | ctgaactttg | tccggcgccc | ggacgacggc  |  | 180 |
| gccttaagga | agcggtgccg  | aagcaggtag  | aagaagccgc | gggatctctt | cggcccccca  |  | 240 |
| ggacctccag | gtgcagaagt  | gaccgaggag  | actctgcttc | acgagtttca | ggagctgctg  |  | 300 |
| aaagaggcca | cggagcgccg  | gttctcaggg  | cttctggacc | cgctgctgcc | ccagggggcg  |  | 360 |
| ggcctgcggc | tgggtgggca  | ggcctttcac  | tgccggctgc | aggggtcccc | cggggtggac  |  | 420 |
| aagcggacgc | tgggtggagct | gcattggtttc | caggctctct | ctgcccgaag | tgccttctctg |  | 480 |
| cgaggctccg | gtctgagcct  | ggcctcgggt  | cggttcacgg | cccccggtgc | ggcatctctc  |  | 540 |
| cagttctctg | ccagtctgca  | cgtggaccac  | agtgagctgc | agggcaaggc | ccggctgcgg  |  | 600 |
| gcccgggacg | tgggtgtgtgt | tctcatctgt  | attgagtcct | tgtgccagcg | ccacacgtgc  |  | 660 |
| ctggaggcgc | tctcaggcct  | ggagagcaac  | agcaggggtc | tcacgctaca | ggtgcagggg  |  | 720 |
| ctgctgcacg | tgcaggctgt  | acagtagcgt  | tctgtgttct | tggacaatgg | ctccggggcc  |  | 780 |
| gtcctcacca | tccaggcggg  | ctccagcttc  | tccgggctgc | tcctgggcac | g           |  | 831 |

```
<210> 34
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 34  
Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr Gln Gln Pro Gly Gln Arg Ala Asp Pro  
1 5 10 15  
Pro Asn Ala Thr Ala Ser Ala Ser Ser Arg Glu Gly Leu Pro Glu Ala  
20 25 30  
Pro Lys Pro Ser Gln Ala Ser Gly Pro Glu Phe Ser Asp Ala His Met  
35 40 45  
Thr Trp Leu Asn Phe Val Arg Arg Pro Asp Asp Gly Ala Leu Arg Lys  
50 55 60  
Arg Cys Gly Ser Arg Asp Lys Lys Pro Arg Asp Leu Phe Gly Pro Pro  
65 70 75 80  
Gly Pro Pro Gly Ala Glu Val Thr Ala Glu Thr Leu Leu His Glu Phe

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 85         |            |            |            |            |            |            |            | 90         |            |            |            | 95         |            |            |            |
| Gln        | Glu        | Leu        | Leu<br>100 | Lys        | Glu        | Ala        | Thr        | Glu<br>105 | Arg        | Arg        | Phe        | Ser        | Gly<br>110 | Leu        | Leu        |
| Asp        | Pro        | Leu<br>115 | Leu        | Pro        | Gln        | Gly        | Ala<br>120 | Gly        | Leu        | Arg        | Leu        | Val<br>125 | Gly        | Glu        | Ala        |
| Phe        | His<br>130 | Cys        | Arg        | Leu        | Gln        | Gly<br>135 | Pro        | Arg        | Arg        | Val        | Asp<br>140 | Lys        | Arg        | Thr        | Leu        |
| Val<br>145 | Glu        | Leu        | His        | Gly        | Phe<br>150 | Gln        | Ala        | Pro        | Ala        | Ala<br>155 | Gln        | Gly        | Ala        | Phe        | Leu<br>160 |
| Arg        | Gly        | Ser        | Gly        | Leu<br>165 | Ser        | Leu        | Ala        | Ser        | Gly<br>170 | Arg        | Phe        | Thr        | Ala        | Pro<br>175 | Val        |
| Ser        | Gly        | Ile        | Phe<br>180 | Gln        | Phe        | Ser        | Ala        | Ser<br>185 | Leu        | His        | Val        | Asp        | His<br>190 | Ser        | Glu        |
| Leu        | Gln        | Gly<br>195 | Lys        | Ala        | Arg        | Leu        | Arg<br>200 | Ala        | Arg        | Asp        | Val        | Val<br>205 | Cys        | Val        | Leu        |
| Ile        | Cys<br>210 | Ile        | Glu        | Ser        | Leu        | Cys<br>215 | Gln        | Arg        | His        | Thr        | Cys<br>220 | Leu        | Glu        | Ala        | Val        |
| Ser<br>225 | Gly        | Leu        | Glu        | Ser        | Asn<br>230 | Ser        | Arg        | Val        | Phe        | Thr<br>235 | Leu        | Gln        | Val        | Gln        | Gly<br>240 |
| Leu        | Leu        | Gln        | Leu        | Gln<br>245 | Ala        | Gly        | Gln        | Tyr        | Ala<br>250 | Ser        | Val        | Phe        | Val        | Asp<br>255 | Asn        |
| Gly        | Ser        | Gly        | Ala<br>260 | Val        | Leu        | Thr        | Ile        | Gln<br>265 | Ala        | Gly        | Ser        | Ser        | Phe<br>270 | Ser        | Gly        |
| Leu        | Leu        | Leu<br>275 | Gly        | Thr        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

|       |              |
|-------|--------------|
| <210> | 35           |
| <211> | 849          |
| <212> | DNA          |
| <213> | Homo sapiens |

|            |            |            |            |             |            |  |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|--|-----|
| <400>      | 35         |            |            |             |            |  |     |
| cggcgagg   | cacagaggac | gcagcagcct | ggccagcgcg | cagatcccc   | caacgccacc |  | 60  |
| gccagcgct  | cctcccgcga | ggggctgccc | gaggcccca  | agccatcca   | ggcctcagga |  | 120 |
| cctgagttct | ccgagcccca | catgacatgg | ctgaactttg | tccggcggcc  | ggacgacggc |  | 180 |
| gccctaagga | agcggctcgg | aagcaggagc | aagaagccgc | gggatctctt  | cggccccca  |  | 240 |
| ggacctccag | gtgcagaagt | gaccgcggag | actctgtctc | acgagtttca  | ggagctgctg |  | 300 |
| aaagaggcca | cggagcgccg | gttctcaggg | cttctggacc | cgctgctgcc  | ccagggggcg |  | 360 |
| ggcctgcggc | tggtgggcga | ggcctttcac | tgccggctgc | agggctcccg  | ccgggtggac |  | 420 |
| aagcggacgc | tggtggagct | gcattggttc | caggctcctg | ctgcccgaagg | tgccttctgt |  | 480 |
| cgaggctccg | gtctgagcct | ggcctcgggt | cggttcacgg | cccccgtagc  | cggcatcttc |  | 540 |
| cagttctctg | ccagcttgca | cgtggaccac | agttagctgc | agggcaaggc  | ccggctgcgg |  | 600 |
| gcccgggacg | tggtgtgtgt | tctcatctgt | attgagtccc | tgtgccagcg  | ccacacgtgc |  | 660 |
| ctggaggccg | tctcaggcct | ggagagcaac | agcagggtct | tcacgctaca  | ggtgcagggg |  | 720 |
| ctgtgcagc  | tgcaggctgg | acagtacgct | tctgtgtttg | tggaacaatgg | ctccggggcc |  | 780 |
| gtcctcacca | tccaggcggg | ctccagcttc | tccgggctgc | tcctgggcac  | gcaccatcac |  | 840 |
| catcaccat  |            |            |            |             |            |  | 849 |

|       |              |
|-------|--------------|
| <210> | 36           |
| <211> | 283          |
| <212> | PRT          |
| <213> | Homo sapiens |

<400> 36  
Arg Arg Glu Ala Gln Arg Thr Gln Gln Pro Gly Gln Arg Ala Asp Pro  
1 5 10 15

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

<210> 37

<211> 24

<212> DNA

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador INSP163-CP1

10 <400> 37

tgagccgcct cgggacggag ccat

24

<210> 38

<211> 24

15 <212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador INSP163-CP2

20 <400> 38

acgtgcccag gagcagcccg gaga

24

<210> 39  
 <211> 35  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Cebador INSP163-EX1  
 <400> 39  
 10 gcaggcttcg ccaccatgcg gcgctgggcc tgggc 35  
 <210> 40  
 <211> 35  
 <212> DNA  
 15 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador INSP163-EX2  
 20 <400> 40  
 tgatggtgat ggtgcgtgcc caggagcagc ccgga 35  
 <210> 41  
 <211> 37  
 25 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador GCP Forward  
 30 <400> 41  
 ggggacaagt ttgtacaaa aagcaggctt cgccacc 37  
 <210> 42  
 35 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 40 <223> Cebador GCP Reverse  
 <400> 42  
 ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcaatggtga tggatgatgt g 51  
 45 <210> 43  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 50 <220>  
 <223> Cebador pEAK12F  
 <400> 43  
 gccagcttgg cacttgatgt 20  
 55 <210> 44  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 60 <220>  
 <223> Cebador PEAK12R  
 <400> 44  
 gatggaggtg gacgtgtcag 20  
 65

<210> 45  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Cebador 21M13  
 <400> 45  
 10 tgtaaaacga cggccagt 18  
 <210> 46  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 15 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador M13REV  
 20 <400> 46  
 caggaaacag ctatgacc 18  
 <210> 47  
 <211> 19  
 25 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador T7  
 30 <400> 47  
 taatacgact cactatagg 19  
 <210> 48  
 <211> 18  
 35 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 40 <223> Cebador T3  
 <400> 48  
 attaacctc actaaagg 18  
 45 <210> 49  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 50 <220>  
 <223> Cebador h-INSPI63-exon3-4-33IF  
 <400> 49  
 55 GAAGTGACCGCGGAGACTCT 20  
 <210> 50  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Secuencia Artificial  
 60 <220>  
 <223> h-INSPI63-exon3-4-392R  
 <400> 50  
 65 CGCTCCGTGGCCTCTTT 17

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido para uso en un método de tratamiento y/o prevención de cáncer de pulmón, en donde dicho polipéptido se selecciona del grupo constituido por:
  - a) un polipéptido constituido por SEQ ID NO: 30, o
  - 5 b) un polipéptido que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30, o SEQ ID NO: 34, o
  - c) una forma glicosilada del polipéptido de cualquiera de (a) o (b), estando glicosilado el polipéptido en uno o más sitios, o
  - d) una sal o una proteína de fusión de cualquiera de (a) a (c).
- 10 2. Una molécula de ácido nucleico para uso en un método de tratamiento y/o prevención de un cáncer de pulmón, en donde dicho ácido nucleico se selecciona del grupo constituido por:
  - a) una secuencia de ácido nucleico como se indica en cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 29, o SEQ ID NO: 33 o
  - 15 b) una secuencia de ácido nucleico de (a) en donde dicha secuencia de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos que tiene sustituciones conservadoras de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34.
3. Composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento y/o prevención del cáncer de pulmón que comprende un polipéptido seleccionado del grupo constituido por:
  - 20 a) un polipéptido constituido por SEQ ID NO: 30, o
  - b) un polipéptido que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30, o SEQ ID NO: 34, o
  - c) una forma glicosilada del polipéptido de cualquiera de (a) o (b), estando glicosilado el polipéptido en uno o más sitios, o
  - 25 d) una sal o una proteína de fusión de cualquiera de (a) a (c).
4. Composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento y/o prevención de un cáncer de pulmón que comprende un ácido nucleico seleccionado del grupo constituido por:
  - a) una secuencia de ácido nucleico como se indica en cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 29, o SEQ ID NO: 33 o
  - 30 b) una secuencia de ácido nucleico de (a) en donde dicha secuencia de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos que tiene sustituciones conservadoras de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34.
- 35 5. El polipéptido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la proteína de fusión comprende una fusión de inmunoglobulina (Ig).
6. El polipéptido o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la fusión de Ig es una fusión de Fc.
7. El ácido nucleico para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la molécula de ácido nucleico está comprendida en un vector de expresión.
- 40 8. El ácido nucleico o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el vector es un vector de terapia génica.
9. Uso de un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 2, para inducir y/o aumentar la producción endógena de un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1 en una célula para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.
- 45

10. Uso de una célula que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.
- 5 11. Uso de una célula que expresa un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón.
12. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde la composición farmacéutica comprende además un agente anti-cáncer para uso simultáneo, secuencial o separado.
- 10 13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente anti-cáncer se selecciona del grupo constituido por compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino, alcaloides de la vinca tales como vinorelbina, vincristina, y vinblastina, taxinas tales como docetaxel y paclitaxel, o diversos inhibidores de topoisomerasas.
- 15 14. El polipéptido, el nucleótido o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 12-13, o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 9-11, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma broncogénico, carcinoide bronquial, hamartoma condromatoso, linfoma solitario, sarcoma, linfomas multifocales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas no diferenciadas, carcinoma de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma, carcinoma bronquioloalveolar o carcinoma de pulmón de células no pequeñas.