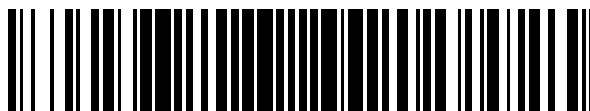


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 892**

51 Int. Cl.:
C07K 14/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03788558 .9**
96 Fecha de presentación: **15.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1576132**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Ácidos nucleicos titulados 273P4B7 y su uso en detección de cáncer**

30 Prioridad:
16.08.2002 US 404306 P
01.11.2002 US 423290 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
AGENSYS, INC. (100.0%)
2225 COLORADO AVENUE
SANTA MÓNICA CA 90404, US

72 Inventor/es:
CHALLITA-EID, PIA, M.;
FARIS, MARY;
RAITANO, ARTHUR, B.;
JAKOBOVITS, AYA y
GE, WANGMAO

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 391 892 T3

DESCRIPCIÓN

Ácidos nucleicos titulados 273P4B7 y su uso en detección de cáncer

Campo de la invención

- 5 La invención descrita en el presente documento se refiere a genes, denominados 273P4B7 y variantes de los mismos, expresados en ciertos cánceres, y a procedimientos de diagnóstico y terapéuticos y composiciones útiles en el tratamiento de cánceres que expresan 273P4B7.

Antecedentes de la invención

- 10 El cáncer es la segunda causa principal de muerte de seres humanos junto a enfermedad coronaria. En todo el mundo, millones de personas mueren de cáncer cada año. Solamente en los Estados Unidos, como informó la Sociedad Americana del Cáncer, el cáncer provoca la muerte de más de medio millón de personas anualmente, diagnosticándose más de 1,2 millones de casos nuevos cada año. Aunque las muertes de enfermedad cardíaca se han reducido significativamente, las resultantes de cáncer generalmente están aumentando. A principios del próximo siglo, se predice que el cáncer se convierta en la causa principal de muerte.

- 15 En todo el mundo, varios cánceres destacan como las principales causas de muerte. En particular, carcinomas de pulmón, próstata, mama, colon, páncreas y ovarios representan las principales causas de muerte por cáncer. Estos y prácticamente todos los demás carcinomas comparten una característica letal común. Con muy pocas excepciones, la enfermedad metastásica de un carcinoma es letal. Además, incluso para los pacientes con cáncer que sobreviven inicialmente a esos cánceres primarios, la experiencia habitual ha mostrado que sus vidas se alteran drásticamente. Muchos pacientes con cáncer experimentan fuertes ansiedades impulsadas por la consciencia del potencial de recurrencia o fallo del tratamiento. Muchos pacientes con cáncer experimentan debilidades físicas después del tratamiento. Además, muchos pacientes con cáncer experimentan una recurrencia.

- 20 En todo el mundo, el cáncer de próstata es el cuarto cáncer más prevalente en hombres. En Norte América y el Norte de Europa, es con diferencia el cáncer más habitual en hombres y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres. Solamente en los Estados Unidos, más de 30.000 hombres mueren anualmente de esta enfermedad, superada solamente por el cáncer de pulmón. A pesar de la magnitud de estas cifras, aún no hay tratamiento eficaz para cáncer de próstata metastásico. La protastectomía quirúrgica, radioterapia, terapia de ablación hormonal, castración quirúrgica y la quimioterapia continúan siendo las principales modalidades de tratamiento. Desafortunadamente, estos tratamientos son ineficaces para muchos y con frecuencia se asocian con consecuencias indeseables.

- 25 Con respecto al diagnóstico, la falta de un marcador tumoral prostático que pueda detectar de forma precisa tumores de etapa temprana, localizados sigue siendo una limitación significativa en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Aunque el ensayo de antígeno específico de próstata en suero (PSA) ha sido una herramienta muy útil, sin embargo su especificidad y utilidad general se consideran en general insuficientes en varios aspectos importantes.

- 30 El progreso para identificar marcadores específicos adicionales para cáncer de próstata se ha mejorado por la generación de xenoinjertos de cáncer de próstata que pueden recapitular diferentes etapas de la enfermedad en ratones. Los xenoinjertos de LAP (Cáncer de Próstata de Los Ángeles) son xenoinjertos de cáncer de próstata que han sobrevivido al pase en varios ratones inmunodeficientes combinados graves (SCID) y han mostrado la capacidad para imitar la transición de dependencia de andrógenos a independencia de andrógenos (Klein y col., 1997, Nat. Med. 3: 402). Los marcadores de cáncer de próstata identificados más recientemente incluyen PCTA-1 (Su y col., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 7252), antígeno de membrana específica de próstata (PSM) (Pinto y col., Clin Cancer Res 2 sep 1996 (9): 1445-51), STEAP (Hubert, y col., Proc Natl Acad Sci USA. 17 Dic 1999; 96(25): 14523-8) y antígeno de células madre de próstata (PSCA) (Reiter y col., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 1735).

- 35 Aunque los marcadores previamente identificados tales como PSA, PSM, PCTA y PSCA han facilitado intentos de diagnosticar y tratar cáncer de próstata, existe la necesidad de identificar marcadores adicionales y dianas terapéuticas para cánceres de próstata y relacionados para mejorar adicionalmente el diagnóstico y la terapia.

- 40 El carcinoma de células renales (RCC) representa aproximadamente el 3 por ciento de tumores malignos adultos. Una vez que los adenomas alcanzan un diámetro de 2 a 3 cm, existe potencial de tumor maligno. En el adulto, los dos tumores renales malignos principales son adenocarcinoma de células renales y carcinoma de células transicionales de la pelvis renal o uréter. La incidencia de adenocarcinoma de células renales se estima en más de 29.000 casos en los Estados Unidos, y más de 11.600 pacientes murieron de esta enfermedad en 1998. El carcinoma de células transicionales es menos frecuente, con una incidencia de aproximadamente 500 casos por año en los Estados Unidos.

- 45 La cirugía ha sido la terapia principal para adenocarcinoma de células renales durante muchas décadas. Hasta hace poco, la enfermedad metastásica ha sido refractaria a cualquier terapia sistémica. Con los desarrollos recientes en terapias sistémicas, particularmente inmunoterapias, el carcinoma de células renales metastásico puede enfocarse

de forma agresiva en pacientes apropiados con una posibilidad de respuestas duraderas. No obstante, sigue existiendo la necesidad de terapias eficaces para estos pacientes.

De todos los nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos, el cáncer de vejiga representa aproximadamente 5 por ciento en los hombres (quinta neoplasia más habitual) y 3 por ciento en mujeres (octava neoplasia más habitual). La incidencia está aumentando lentamente, simultáneamente con una población crecientemente más vieja. En 1998, hubo una estimación de 54.500 casos, incluyendo 39.500 en hombres y 15.000 en mujeres. La incidencia ajustada por edad en los Estados Unidos es de 32 por 100.000 para hombres y 8 por 100.000 en mujeres. La relación histórica de hombre/mujer de 3:1 puede estar reduciéndose en relación con los patrones del tabaquismo en mujeres. Hubo una estimación de 11.000 muertes de cáncer de vejiga en 1998 (7.800 en hombres y 3.900 en mujeres). La incidencia y mortalidad de cáncer de vejiga aumentan fuertemente con la edad y serán un problema creciente a medida que la población se haga más vieja.

La mayoría de los cánceres de vejiga recurren en la vejiga. El cáncer de vejiga se trata con una combinación de resección transuretral de la vejiga (TUR) y quimioterapia o inmunoterapia intravesical. La naturaleza multifocal y recurrente del cáncer de vejiga apunta a las limitaciones de TUR. La mayoría de los cánceres invasivos de músculo no se curan por TUR solamente. La cistectomía radical y desviación urinaria son los medios más eficaces para eliminar el cáncer pero conllevan un impacto innegable en la función urinaria y sexual. Continúa habiendo una necesidad significativa de modalidades de tratamiento que sean beneficiosas para pacientes con cáncer de vejiga.

Se produjo una estimación de 130.200 casos de cáncer colorrectal en 2000 en los Estados Unidos, incluyendo 93.800 casos de cáncer de colon y 36.400 de cáncer rectal. Los cánceres colorrectales son los terceros cánceres más habituales en hombres y mujeres. Las tasas de incidencia se redujeron significativamente durante 1992-1996 (-de 2,1% por año). La investigación sugiere que estas reducciones se han debido a aumento de exploración y retirada de pólipos, lo que evita la progresión de los pólipos a cánceres invasivos. Hubo una estimación de 56.300 muertes (47.700 de cáncer de colon, 8.600 de cáncer rectal) en 2000, lo que representa aproximadamente el 11% de todas las muertes por cáncer en Estados Unidos.

En la actualidad, la cirugía es la forma más habitual de terapia para cáncer colorrectal, y para cánceres que no se han propagado es con frecuencia curativa. Se proporciona quimioterapia, o quimioterapia más radiación, antes o después de cirugía a la mayoría de los pacientes cuyo cáncer ha perforado en profundidad la pared intestinal o se ha propagado a los ganglios linfáticos. Se necesita ocasionalmente una colostomía permanente (creación de una abertura abdominal para eliminación de residuos corporales) para cáncer de colon y con poca frecuencia se requiere para cáncer rectal. Continúa habiendo una necesidad de modalidades de diagnóstico y tratamiento eficaces para cáncer colorrectal.

Hubo una estimación de 164.100 nuevos casos de cáncer de pulmón y bronquial en 2000, que representan el 14% de todos los diagnósticos de cáncer en Estados Unidos. La tasa de incidencia de cáncer de pulmón y bronquial está reduciéndose significativamente en hombres, desde un máximo de 86,5 por 100.000 en 1984 a 70,0 en 1996. En los años 90, la tasa de aumento entre mujeres comenzó a ralentizarse. En 1996, la tasa de incidencia en mujeres fue de 42,3 por 100.000.

El cáncer de pulmón y bronquial provocó una estimación de 156.900 muertes en 2000, que explican el 28% de todas las muertes por cáncer. Durante 1992-1996, la mortalidad de cáncer de pulmón se redujo significativamente entre hombres (-1,7% por año) mientras que las tasas para mujeres aún estaban aumentando significativamente (0,9% por año). Desde 1987, más mujeres han muerto cada año de cáncer de pulmón que de cáncer de mama, que, durante más de 40 años, fue la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. La reducción de incidencia de cáncer de pulmón y tasas de mortalidad resultó con más probabilidad de las tasas de tabaquismo reducidas durante los 30 años anteriores; sin embargo, los patrones de tabaquismo en reducción entre mujeres quedan por detrás de los de los hombres. Es preocupante que aunque las reducciones del uso del tabaco en adultos se han ralentizado, el uso del tabaco en los jóvenes está aumentando de nuevo.

Las opciones de tratamiento para cáncer de pulmón y bronquial se determinan por el tipo y etapa del cáncer e incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. Para muchos cánceres localizados, la cirugía es habitualmente el tratamiento de elección. Debido a que la enfermedad habitualmente ya se ha propagado en el momento en que se descubre, con frecuencia se necesitan radioterapia y quimioterapia en combinación con cirugía. La quimioterapia por sí sola o combinada con radiación es el tratamiento de elección para cáncer de pulmón de células pequeñas; en este régimen, un gran porcentaje de pacientes experimentan remisión, que en algunos casos es de larga duración. Existe, sin embargo, una necesidad continua de enfoques de diagnóstico y tratamiento eficaces para cánceres de pulmón y bronquiales.

Se esperaba que se produjera una estimación de 182.800 nuevos casos invasivos de cáncer de mama entre mujeres en los Estados Unidos durante el 2000. Adicionalmente, se esperaba diagnosticar aproximadamente 1.400 nuevos casos de cáncer de mama en hombres en 2000. Después de aumentar aproximadamente 4% por año en los años 80, las tasas de incidencia de cáncer de mama en mujeres se han nivelado en los años 90 a aproximadamente 110,6 casos por 100.000.

Solamente en los Estados Unidos, hubo una estimación de 41.200 muertes (40.800 mujeres, 400 hombres) en 2000 debido a cáncer de mama. El cáncer de mama se clasifica en segundo lugar entre las muertes por cáncer en mujeres. De acuerdo con los datos más recientes, las tasas de mortalidad se redujeron significativamente durante 1992-1996 con las mayores reducciones en mujeres jóvenes, tanto blancas como negras. Estas reducciones fueron probablemente el resultado de detección más temprana y tratamiento mejorado.

Teniendo en cuenta las circunstancias médicas y las referencias del paciente, el tratamiento de cáncer de mama puede implicar lumpectomía (retirada local del tumor) y retirada de los ganglios linfáticos bajo el brazo; la mastectomía (retirada quirúrgica de la mama) y retirada de los ganglios linfáticos bajo el brazo; radioterapia; quimioterapia; o terapia hormonal. Con frecuencia, se usan dos o más procedimientos en combinación. Numerosos estudios han mostrado que, para enfermedad de etapa temprana, las tasas de supervivencia a largo plazo después de lumpectomía más radioterapia son similares a tasas de supervivencia después de mastectomía radical modificada. Avances significativos en técnicas de reconstrucción proporcionan varias opciones para reconstrucción de la mama después de mastectomía. Recientemente, dicha reconstrucción se ha realizado a la vez que la mastectomía.

La escisión local de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) con cantidades adecuadas de tejido de mama normal circundante puede evitar la recurrencia local del DCIS. La radiación a la mama y/o tamoxifeno pueden reducir la probabilidad de que se produzca DCIS en el tejido mamario restante. Esto es importante debido a que DCIS, si se deja sin tratar, puede desarrollarse a cáncer de mama invasivo. No obstante, hay graves efectos secundarios o secuelas para estos tratamientos. Existe, por lo tanto, una necesidad de tratamientos de cáncer de mama eficaces.

Hubo una estimación de 23.100 nuevos casos de cáncer de ovario en los Estados Unidos en 2000. Representan el 4% de todos los cánceres entre mujeres y se clasifican en segundo lugar entre cánceres ginecológicos. Durante 1992-1996, las tasas de incidencia de cáncer de ovario se redujeron significativamente. Como consecuencia de cáncer de ovario, hubo una estimación de 14.000 muertes en 2000. El cáncer de ovario causa más muertes que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino.

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son opciones de tratamiento para cáncer de ovario. La cirugía habitualmente incluye la retirada de uno o ambos ovarios, las trompas de falopio (salpingo-ooforectomía) y el útero (histerectomía). En algunos tumores muy tempranos, solo se retirará el ovario implicado, especialmente en mujeres jóvenes que desean tener hijos. En enfermedad avanzada, se realiza un intento de retirar toda la enfermedad intraabdominal para potenciar el efecto de quimioterapia. Continúa habiendo una importante necesidad de opciones de tratamiento eficaces para cáncer de ovario.

Hubo una estimación de 28.300 nuevos casos de cáncer pancreático en los Estados Unidos en 2000. Durante los últimos 20 años, las tasas de cáncer pancreático se han reducido en hombres. Las tasas entre mujeres han permanecido aproximadamente constantes pero pueden estar empezando a reducirse. El cáncer pancreático provocó una estimación de 28.200 muertes en 2000 en los Estados Unidos. Durante los últimos 20 años, ha habido una reducción ligera pero significativa de las tasas de mortalidad entre hombres (aproximadamente -0.9% por año) mientras que las tasas han aumentado ligeramente entre mujeres.

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son opciones de tratamiento para cáncer pancreático. Estas opciones de tratamiento pueden extender la supervivencia y/o aliviar síntomas en muchos pacientes pero no es probable que produzcan una cura para la mayoría. Existe una necesidad significativa de opciones terapéuticas y de diagnóstico adicionales para cáncer pancreático.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un gen, designado 273P4B7, que se ha descubierto ahora que se sobreexpresa en el cáncer o los cánceres enumerados en la Tabla I. El análisis de expresión de transferencia de Northern de expresión del gen 273P4B7 en tejidos normales muestra un patrón de expresión restringido en tejidos adultos. Se proporcionan las secuencias de nucleótidos (Figura 2) y aminoácidos (Figura 2 y Figura 3) de 273P4B7. El perfil relacionado con tejido de 273P4B7 en tejidos adultos normales, combinado con la sobreexpresión observada en los tejidos enumerados en la Tabla I, muestran que 273P4B7 se sobreexpresa de forma aberrante en al menos algunos cánceres, y de este modo actúa como una diana de diagnóstico, profiláctica, de pronóstico y/o terapéutica útil para cánceres del tejido o los tejidos tales como los enumerados en la Tabla I.

La invención proporciona polinucleótidos correspondientes o complementarios a todos o parte de los genes 273P4B7, ARNm y/o secuencias codificantes, preferentemente de forma aislada incluyendo polinucleótidos que codifican proteínas relacionadas con 273P4B7, así como ADN, ARN, híbridos de ADN/ARN y moléculas relacionadas, y polinucleótidos u oligonucleótidos que hibridan con los genes 273P4B7, ARNm, o con polinucleótidos que codifican 273P4B7. También se proporcionan medios para aislar ADNc y los genes que codifican 273P4B7. También se proporcionan moléculas de ADN recombinante que contienen polinucleótidos 273P4B7, y células transformadas o transducidas con tales moléculas. En ciertas realizaciones, hay una condición de que la secuencia de ácido nucleico completa de la Figura 2 no se codifique y/o la secuencia de aminoácidos completa de la Figura 2 no se prepare. En ciertas realizaciones, se codifica la secuencia de ácido nucleico completa de la Figura 2 y/o se

prepara la secuencia de aminoácidos completa de la Figura 2, estando cualquiera de las dos en formas de dosis unitarias humanas respectivas.

La invención proporciona además procedimientos para detectar la presencia y estado de polinucleótidos y proteínas 273P4B7 en diversas muestras biológicas, así como procedimientos para identificar células que expresan 273P4B7. Una realización típica de la presente invención proporciona procedimientos para supervisar productos génicos de 273P4B7 en una muestra de hematología o tejido que tenga o se sospeche que tenga alguna forma de desregulación del crecimiento tal como cáncer.

Además, la invención comprende secuencias de ácido nucleico de 273P4B7. Las realizaciones de una secuencia de ácido nucleico de la invención comprenden una secuencia que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. La secuencia de SSH de 273P4B7 de 170 nucleótidos.

Figura 2.A) La secuencia de ADNc y aminoácidos de 273P4B7 variante 1 (también llamada "273P4B7 v.1" o "273P4B7 variante 1") se muestra en la Figura 2A. La metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 95-3847 incluyendo el codón de parada.

B) La secuencia de ADNc y aminoácidos de 273P4B7 variante 2 (también llamada "273P4B7 v.2") se muestra en la Figura 2B. El codón para la metionina de partida está subrayado. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 604-3987 incluyendo el codón de parada.

C) 273P4B7 v.3 a v.8, variaciones de SNP 273P4B7 v.1. Las 273P4B7 v.3 a v.8 son variantes con diferencia de un único nucleótido de 273P4B7 v.1. 273P4B7 v.3, v.7 y v.8 codifican la misma proteína que v.1. Las proteínas de 273P4B7 v.4, v. 5 y v.6 difieren de 273P4B7 v.1 por un aminoácido. Aunque estas variantes de SNP se muestran por separado, también pueden aparecer en cualquier combinación y en cualquiera de las variantes de transcrito enumeradas anteriormente en las Figuras 2A y 2B.

D) La secuencia de ADNc y aminoácidos de 273P4B7 variante 9 (también llamada "273P4B7 v.9") se muestra en la Figura 2D. El codón para la metionina de partida está subrayado. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 4-3324 incluyendo el codón de parada.

E) La secuencia de ADNc y aminoácidos de 273P4B7 variante 10 (también llamada "273P4B7 v.10") se muestra en la Figura 2E. El codón para la metionina de partida está subrayado. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 688-1947 incluyendo el codón de parada.

F) La secuencia de ADNc y aminoácidos de 273P4B7 variante 11 (también llamada "273P4B7 v.11") se muestra en la Figura 2F. El codón para la metionina de partida está subrayado. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 114-1373 incluyendo el codón de parada.

Figura 3.

A) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.1 se muestra en la Figura 3A; tiene 1250 aminoácidos.

B) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.2 se muestra en la Figura 3B; tiene 1127 aminoácidos.

C) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.4 se muestra en la Figura 3C; tiene 1250 aminoácidos.

D) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.5 se muestra en la Figura 3D; tiene 1250 aminoácidos.

E) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.6 se muestra en la Figura 3E; tiene 1250 aminoácidos.

F) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.9 se muestra en la Figura 3F; tiene 1106 aminoácidos.

G) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.10 se muestra en la Figura 3G; tiene 419 aminoácidos.

H) La secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.11 se muestra en la Figura 3H; tiene 419 aminoácidos.

Como se usa en el presente documento, una referencia a 273P4B7 incluye todas las variantes del mismo, incluyendo las mostradas en las Figuras 2, 3, 10 y 11, a no ser que el contexto claramente indique otra cosa.

Figura 4. Alineamiento de 273P4B7 con homólogos conocidos. **Figura 4(A)** Alineamiento de 273P4B7 con proteína humana no nombrada (gi|22760345). **Figura 4(B)** Alineamiento de 273P4B7 con antígeno tumoral BJ-HCC-15 humano (gi|22002580). **Figura 4(C)** Alineamiento de 273P4B7 con Proteína de Ratón (gi|27706852).

Figura 5. Perfil de hidrofiliya de aminoácidos de 273P4B7 v.1 determinada por análisis de secuencia de algoritmo informático usando el procedimiento de Hopp y Woods (Hopp T. P., Woods K. R., 1981. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 3824-3828) al que se accede en el Sitio Web ProtScale localizado en Internet en (expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) a través del servidor de biología molecular ExPasy.

Figura 6. Perfil hidropático de aminoácidos de 273P4B7 v.1 determinado por análisis de secuencia de algoritmo informático usando el procedimiento de Kyte y Doolittle (Kyte J., Doolittle R. F., 1982. J. Mol. Biol. 157: 105-132) al que se accede en el sitio web ProtScale localizado en Internet en (.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) a través del servidor de biología molecular ExPasy.

Figura 7. Perfil de porcentaje de restos de aminoácidos accesibles de 273P4B7 v.1 determinado por análisis de secuencia de algoritmo informático usando el procedimiento de Janin (Janin J., 1979 Nature 277: 491-492) al que se accede en el sitio web ProtScale localizado en Internet en (expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) a través del servidor de biología molecular ExPasy.

Figura 8. Perfil de flexibilidad media de aminoácidos de 273P4B7 v.1 determinado por análisis de secuencia de algoritmo informático usando el procedimiento de Bhaskaran y Ponnuswamy (Bhaskaran R., y Ponnuswamy P. K., 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255) al que se accede en el sitio web ProtScale localizado en Internet en (expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) a través del servidor de biología molecular ExPasy.

Figura 9. Perfil de giro beta de aminoácidos de 273P4B7 v.1 determinado por análisis de secuencia de algoritmo informático usando el procedimiento de Deleage y Roux (Deleage, G., Roux B. 1987 Protein Engineering 1:289-294) al que se accede en el sitio web ProtScale localizado en Internet en (expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) a través del servidor de biología molecular ExPasy.

Figura 10. Estructuras de variantes de transcrito de 273P4B07. La variante 273P4B07 v.2 se identificó como una variante de transcrito de 273P4B07 v.1. La variante 273P4B07 v.2 extendió el exón 1 en 22 pb en comparación con v.1 y añadió un exón entre los exones 1 y 2 de la variante v.1. Las variantes v.9, v.10 y v.11 fueron parte del último exón de v.1 o v.2. No se muestran aquí colas de poli A y SNP. Los números entre “()” debajo de las cajas corresponden a los de 273P4B07 v.1. Las longitudes de intrones y exones no son proporcionales.

Figura 11. Alineamiento esquemático de variantes de proteína 273P4B7. Las variantes proteicas corresponden a variantes de nucleótidos. Las variantes de nucleótidos 273P4B07 v.3, v.7 y v.8 codificaron la misma proteína que v.1. La variante v.2 codificó una proteína que era 123 aminoácidos más corta que v.1. La variante de nucleótido 273P4B07 v.2 fue una variante de transcrito de v.1, como se muestra en la Figura 10. Las variantes v.9 y v.10 fueron más cortas y tuvieron algún aminoácido diferente en comparación con v.1 en las posiciones correspondientes mostradas en la Figura. La variante v.11 fue la misma que la parte C terminal de v.1 y diferente de v.10 en un aminoácido en la posición 158. El SNP en v.1 también podía aparecer en v.2. Las diferencias de un aminoácido se indicaron encima de las cajas. Las cajas negras representan la misma secuencia que 273P4B07 v.1. Los números debajo de la caja corresponden a 273P4B07 v.1.

Figura 12. Alineamiento esquemático de variantes de SNP de 273P4B07. Las variantes 273P4B07 v.3 a v.8 fueron variantes con diferencias de un nucleótido en comparación con la variante v.1 (ORF: 29-1858). Aunque estas variantes de SNP se mostraron por separado, también podían aparecer en cualquier combinación y en cualquier variante de transcrito que contenía los pares de bases, tales como v.2 mostrada en la Figura 10. Los números corresponden a los de 273P4B07 v.1. La caja negra muestra la misma secuencia que 273P4B07 v.1. Los SNP se indican por encima de la caja.

Figura 13. Predicción de estructura secundaria y dominios transmembrana para variante de proteína 273P4B7 1. Figura 13A: La estructura secundaria de la variante de proteína 273P4B7 1 (Figura 13A) (SEC ID N°: 134) se predijo usando el procedimiento de Red Neural Jerárquica – HNN (NPS@: Network Protein Sequence Analysis TIBS Marzo de 2000 Vol. 25, N° 3 [291]: 147-150 Combet C., Blanchet C., Geourjon C. y Deléage G., http://pbil.ibcp.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_auto-mat.pl?page=npsa_nn.html), al que se accede desde el servidor de biología molecular ExPasy localizado en Internet en (www.expasy.ch/tools/). Este procedimiento predice la presencia y localización de hélices alfa, hebras extendidas y bucles aleatorios a partir de la secuencia proteica primaria. También se enumera el porcentaje de la proteína en una estructura secundaria dada.

Figura 13B: Representación esquemática de la probabilidad de existencia de regiones transmembrana de 273P4B7 variante 1 basándose en el algoritmo TMPred de Hofmann y Stoffel que utiliza TMBase (K. Hofmann, W. Stoffel. TMBase - A database of membrane spanning protein segments Biol. Chem. Hoppe-Seyler 374: 166, 1993). **Figura 13C:** Representación esquemática de la probabilidad de la existencia de regiones transmembrana de 273P4B7 variante 1, basándose en el algoritmo TMHMM de Sonnhammer, von Heijne, y Krogh (Erik L. L. Sonnhammer, Gunnar von Heijne, y Anders Krogh: A hidden Markov model for predicting transmembrane helices in protein sequences. In Proc. of Sixth Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology, p 175-182 Ed J. Glasgow, T. Littlejohn, F. Major, R. Lathrop, D. Sankoff, y C. Sensen Menlo Park, CA: AAAI Press, 1998). Se accede a los algoritmos TMPred y TMHMM desde el servidor de biología molecular ExPasy localizado en Internet en (www.expasy.ch/tools/).

Figura 14. Expresión de 273P4B7 por RT-PCR. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de tejidos normales (vejiga, cerebro, corazón, riñón, hígado, pulmón, próstata, bazo, músculo esquelético, testículo, páncreas, colon y estómago) y de grupos de muestras de ensayo de cáncer de paciente (grupo de cáncer de próstata, grupo de cáncer de vejiga, grupo de cáncer de riñón, grupo de cáncer de colon, grupo de cáncer de pulmón, grupo de cáncer de ovario, grupo de cáncer de mama, grupo de metástasis de cáncer, grupo de cáncer de páncreas, grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, metástasis de próstata a ganglio linfático, grupo de cáncer de hueso y melanoma, grupo de cáncer cervical, grupo de cáncer de linfoma, grupo de cáncer de estómago, grupo de cáncer de útero y grupo de multixenoinjerto). Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa usando cebadores para 273P4B7 a los 22, 26 y 30 ciclos de amplificación. En la (Figura 14A) se

muestra una imagen del gel de agarosa de RT-PCR. En la **(Figura 14B)** se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer. Los resultados muestran expresión fuerte de 273P4B7 en grupo de cáncer de próstata, grupo de cáncer de vejiga, grupo de cáncer de riñón, grupo de cáncer de colon, grupo de cáncer de pulmón, grupo de cáncer de ovario, grupo de cáncer de mama, grupo de metástasis de cáncer, grupo de cáncer de páncreas, grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, metástasis de próstata a ganglio linfático, grupo de cáncer de hueso y melanoma, grupo de cáncer cervical, grupo de cáncer de linfoma, grupo de cáncer de estómago, grupo de cáncer de útero y grupo de multixenoinjerto (grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, cáncer de riñón y cáncer de vejiga). En tejidos normales, 273P4B7 se expresa predominantemente en testículo y no en ningún otro tejido normal ensayado.

Figura 15. Expresión de 273P4B7 en tejidos normales. Se exploraron dos transferencias de Northern de tejido múltiple (Clontech) ambas con 2 µg de ARNm/carril con la secuencia de 273P4B7. Se indican patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Los resultados muestran expresión de un transcrito de 273P4B7 de aproximadamente 7 kb en testículo normal pero no en los otros tejidos normales ensayados.

Figura 16. Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo del paciente con cáncer de páncreas, ovario y testículo. Se extrajo ARN de páncreas normal (NP), ovario normal (NO), testículo normal (NTE), muestra de ensayo de paciente con cáncer de páncreas (P1), muestra de ensayo de paciente con cáncer de ovario (P2, P3, P4) y muestra de ensayo de paciente con cáncer de testículo (P5, P6, P7). Se exploró transferencia de Northern con 10 µg de ARN total/carril con secuencia de SSH de 273P4B7. Se indican patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Se detectó transcrito de 273P4B7 en las muestras de ensayo del paciente, pero no en los tejidos normales.

Figura 17. Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical. **Figura 17(A):** Se extrajo ARN total de muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical (T1-T7) y línea celular HeLa. Se exploró transferencia de Northern con 10 µg de ARN total/carril con secuencia de SSH de 273P4B7. Se indican patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Se detectó transcrito de 273P4B7 en todas las muestras de ensayo de paciente ensayadas así como en la línea celular HeLa. **Figura 17(B):** Se preparó ADNc de primera cadena de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical, cuello de útero normal y línea celular cervical HeLa. Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa, y los productos de PCR se cuantificaron usando el software Alphasizer. Se registró la expresión, ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer cervical ensayados.

Figura 18. Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de vejiga. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de vejiga, vejiga normal (N) y líneas celulares de cáncer de vejiga (UM-UC-3, TCCSUP, J82). Se analizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa (**Figura 18(A)**) y se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer (**Figura 18(B)**). La expresión se registró como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran la expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer de vejiga ensayados, pero no en los tejidos de vejiga normal.

Figura 19. Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente de cáncer de colon. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de colon, colon normal y líneas celulares de cáncer de colon (LoVo, CaCo-2, SK-CO1, Colo205 y T284). Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa y se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer. La expresión se registró como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran la expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer de colon ensayados, pero no en los tejidos de colon normal. También se detectó expresión en las líneas celulares LoVo, CaCo-2, SK-CO1, Colo205, pero no en la línea celular T284.

Figura 20. Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo del paciente con cáncer de ovario. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de ovario, ovario normal y líneas celulares de cáncer de ovario (OV-1063, PA-1, SW626). Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa y se procesaron en gel de agarosa, y se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer. La expresión se registró como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran expresión de 273P4B7 en la mayoría de tejidos de cáncer de ovario ensayados así como en las líneas celulares, pero no en ovario normal.

Descripción detallada de la invención

Esquema de las secciones

- I.) Definiciones
- II.) Polinucleótidos de 273P4B7

II.A.) Usos de polinucleótidos de 273P4B7
 II.A.1.) Supervisión de Anomalías Genéticas
 II.A.2.) Realizaciones Antisentido
 II.A.3.) Cebadores y Pares de Cebadores

5 II.A.4.) Aislamiento de Moléculas de Ácido Nucleico que Codifican 273P4B7

II.A.5.) Moléculas de Ácido Nucleico Recombinantes y Sistemas de Huésped-Vector
 III.) Proteínas relacionadas con 273P4B7

III.A.) Expresión de Proteínas relacionadas con 273P4B7

10 IV.) Procedimientos para la Detección de 273P4B7
 V.) Procedimientos para Supervisar el Estado de Genes relacionados con 273P4B7 y Sus Productos
 VI.) Realizaciones de Diagnóstico y Pronóstico de 273P4B7.

VII.) KITS/Artículos de Fabricación

I.) Definiciones:

15 A no ser que se definan de otro modo, se pretende que todos los términos de la técnica, notaciones y otros términos científicos o terminología usada en el presente documento tengan los significados habitualmente entendidos por los expertos en la materia a la que se refiere la presente invención. En algunos casos, se definen términos con significados habitualmente entendidos en el presente documento para clarificar y/o para una referencia rápida, y no debería interpretarse necesariamente que la inclusión de tales definiciones en el presente documento represente una diferencia sustancial sobre la que se entiende generalmente en la técnica. Muchas de las técnicas y procedimientos descritos o referidos en el presente documento se entienden bien y se emplean habitualmente usando metodología convencional por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, las metodologías de clonación molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2ª edición (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. Según sea apropiado, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos disponibles en el mercado se llevan a cabo generalmente de acuerdo con protocolos y/o parámetros definidos por el fabricante a no ser que se indique de otro modo.

20 Las expresiones “cáncer de próstata avanzado”, “cáncer de próstata localmente avanzado”, “enfermedad avanzada” y “enfermedad localmente avanzada” significan cánceres de próstata que se han extendido a través de la cápsula prostática, y pretenden incluir enfermedad de estadio C según el sistema de la Asociación Urológica Americana (AUA), enfermedad de estadio C1- C2 según el sistema de Whitmore-Jewett y enfermedad de estadio T3 - T4 y N+ según el sistema de TNM (tumor, nódulo, metástasis). En general, no se recomienda cirugía para pacientes con enfermedad localmente avanzada, y estos pacientes tienen resultados sustancialmente menos favorables en comparación con pacientes que tienen cáncer de próstata clínicamente localizado (confinado a órganos). La enfermedad localmente avanzada se identifica clínicamente por pruebas palpables de induración detrás del borde lateral de la próstata, o asimetría o induración por encima de la base de la próstata. El cáncer de próstata localmente avanzado se diagnostica en la actualidad de forma patológica después de prostatectomía radical si el tumor invade o penetra la cápsula prostática, se extiende al margen quirúrgico, o invade las vesículas seminales.

35 Se pretende que “alterar el patrón de glicosilación nativo” para los fines del presente documento signifique suprimir uno o más restos de carbohidrato hallados en el 273P4B7 de secuencia nativa (retirando el sitio de glicosilación subyacente o suprimiendo la glicosilación por medios químicos y/o enzimáticos) y/o añadir uno o más sitios de glicosilación que no están presentes en el 273P4B7 de secuencia nativa. Además, la frase incluye cambios cualitativos en la glicosilación de las proteínas nativas, lo que implica un cambio en la naturaleza y proporciones de los diversos restos de carbohidrato presentes.

40 El término “análogo” se refiere a una molécula que es estructuralmente similar o comparte atributos similares o correspondientes con otra molécula (por ejemplo, una proteína relacionada con 273P4B7). Por ejemplo, un análogo de una proteína 273P4B7 puede unirse específicamente con un anticuerpo o linfocito T que se una específicamente a 273P4B7.

45 La expresión “secuencias de codones optimizados” se refieren a secuencias de nucleótidos que se han optimizado para una especie huésped particular reemplazando cualquier codón que tenga una frecuencia de uso de menos de aproximadamente 20%. Las secuencias de nucleótidos que se han optimizado para expresión en una especie huésped dada por eliminación de secuencias de poliadenilación espurias, eliminación de señales de corte y empalme de exones/intrones, eliminación de repeticiones de tipo transposón y/u optimización de contenido de GC además de optimización de codones se denominan en el presente documento “secuencias de expresión potenciada”.

50 El “producto génico” se denomina en ocasiones en el presente documento una proteína o ARNm. Por ejemplo, un “producto génico de la invención” se denomina en ocasiones en el presente documento una “secuencia de aminoácidos de cáncer”, “proteína de cáncer”, “proteína de un cáncer enumerado en la Tabla I”, un “ARNm de

cáncer”, “ARNm de un cáncer enumerado en la Tabla I”, etc. La proteína de cáncer puede codificarse por un ácido nucleico de la Figura 2. La proteína de cáncer puede ser un fragmento o, como alternativa, ser la proteína de longitud completa para el fragmento codificado por los ácidos nucleicos de la Figura 2. Puede usarse una secuencia de aminoácidos de cáncer para determinar la identidad o similitud de secuencia. Las secuencias pueden ser variantes alélicas de origen natural de una proteína codificada por un ácido nucleico de la Figura 2. Las secuencias pueden ser variantes de secuencia como se han descrito adicionalmente en el presente documento.

Se conocen bien por los expertos en la materia ensayos de “exploración de alto rendimiento” con respecto a la presencia, ausencia, cuantificación u otras propiedades de ácidos nucleicos particulares. De forma similar, se conocen de forma similar ensayos de unión y ensayos de genes indicadores. Por lo tanto, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.559.410 desvela procedimientos de exploración de alto rendimiento para proteínas; la Patente de Estados Unidos N° 5.585.639 desvela procedimientos de exploración de alto rendimiento para unión de ácido nucleico (es decir, en matrices) mientras que las Patentes de Estados Unidos N° 5.576.220 y 5.541.061 desvelan procedimientos de alto rendimiento para explorar con respecto a unión de ligando/anticuerpo.

Además, están disponibles en el mercado sistemas de exploración de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ; Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA; etc.). Estos sistemas típicamente automatizan procedimientos completos, incluyendo todo el pipeteo de muestras y reactivos, distribución de líquidos, incubaciones temporalizadas y lecturas finales de la microplaca en detector o detectores apropiados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan alto rendimiento y rápido arranque así como un alto grado de flexibilidad y personalización. Los fabricantes de tales sistemas proporcionan protocolos detallados para diversos sistemas de alto rendimiento. Por lo tanto, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicos que describen sistemas de exploración para detectar la modulación de la transcripción génica, unión de ligando, y similares.

El término “homólogo” se refiere a una molécula que muestra homología con otra molécula, por ejemplo, teniendo secuencias de restos químicos que son iguales o similares en posiciones correspondientes.

“Antígeno de Leucocitos Humanos” o “HLA” es una proteína del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II o clase II humano (MHC) (véase, por ejemplo, Stites, y col., IMMUNOLOGY, 8ª ED., Lange Publishing, Los Altos, CA (1994)).

Los términos “hibridar”, “hibridando”, “hibrida” y similares, usados en el contexto de polinucleótidos, pretenden referirse a condiciones de hibridación convencionales, preferentemente tales como hibridación en formamida 50%/SSC6X/SDS 0,1%/ADNbc 100 µg/ml, en las que las temperaturas para hibridación están por encima de 37 °C y las temperaturas para lavado en SSC 0,1X/SDS 0,1% están por encima de 55 grados C.

Las frases “aislado” o “biológicamente puro” se refieren a material que está sustancialmente o esencialmente sin componentes que normalmente acompañan al material como se encuentra en su estado nativo. Por lo tanto, los péptidos aislados de acuerdo con la invención preferentemente no contienen materiales normalmente asociados con los péptidos en su ambiente *in situ*. Por ejemplo, se dice que un polinucleótido está “aislado” cuando está sustancialmente separado de polinucleótidos contaminantes que corresponden a o son complementarios de genes distintos de los genes de 273P4B7 o que codifican polipéptidos distintos del producto génico de 273P4B7 o fragmentos del mismo. Un experto en la materia puede emplear fácilmente procedimientos de aislamiento de ácido nucleico para obtener un polinucleótido de 273P4B7 aislado. Se dice que una proteína está “aislada”, por ejemplo, cuando se emplean procedimientos físicos, mecánicos o químicos para retirar las proteínas 273P4B7 de constituyentes celulares que normalmente están asociados con la proteína. Un experto en la materia puede emplear fácilmente procedimientos de purificación convencionales para obtener una proteína 273P4B7 aislada. Como alternativa, puede prepararse una proteína aislada por medios químicos.

El término “mamífero” se refiere a cualquier organismo clasificado como un mamífero, incluyendo ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos y seres humanos. En una realización de la invención, el mamífero es un ratón. En otra realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

Las expresiones “cáncer de próstata metastásico” y “enfermedad metastásica” significan cánceres de próstata que se han propagado a ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes, y se pretende que incluyan enfermedad de estadio D en el sistema AUA y estadio TxNxM+ en el sistema TNM. Como sucede con cáncer de próstata localmente avanzado, la cirugía generalmente no está indicada para pacientes con enfermedad metastásica, y la terapia hormonal (ablación androgénica) es una modalidad de tratamiento preferida. Los pacientes con cáncer de próstata metastásico desarrollan con el tiempo un estado refractario para andrógenos en un periodo de 12 a 18 meses de inicio del tratamiento. Aproximadamente la mitad de estos pacientes refractarios para andrógenos mueren en un periodo de 6 meses después de desarrollar ese estado. El sitio más habitual para metástasis de cáncer de próstata es el hueso. Las metástasis de hueso de cáncer de próstata son con frecuencia osteoblásticas en lugar de osteolíticas (es decir, dan como resultado formación neta de hueso). Las metástasis de hueso se encuentran más frecuentemente en la médula espinal, seguido del fémur, pelvis, caja torácica, cráneo y húmero. Otros sitios habituales para metástasis incluyen ganglios linfáticos, pulmón, hígado y cerebro. El cáncer de próstata metastásico se diagnostica típicamente por linfadenectomía pélvica abierta o laparoscópica, exploraciones de radionúclidos de

cuerpo completo, radiografía esquelética y/o biopsia de lesión de hueso.

Un “excipiente farmacéutico” comprende un material tal como un adyuvante, un vehículo, agentes tamponantes y de ajuste de pH, agentes de ajuste de tonicidad, agentes humectantes, conservantes y similares.

5 “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a una composición no tóxica, inerte y/o que es fisiológicamente compatible con seres humanos u otros mamíferos.

10 El término “polinucleótido” se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de al menos 10 bases o pares de bases de longitud, ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de uno de los tipos de nucleótidos, y se pretende que incluya formas mono y bicatenarias de ADN y/o ARN. En la técnica, este término se usa con frecuencia de forma intercambiable con “oligonucleótido”. Un polinucleótido puede comprender una secuencia de nucleótidos desvelada en el presente documento en la que timidina (T), como se muestra por ejemplo en la Figura 2, también puede ser uracilo (U); esta definición se refiere a las diferencias entre las estructuras químicas de ADN y ARN, en particular la observación de que una de las cuatro bases principales en ARN es uracilo (U) en lugar de timidina (T).

15 El término “polipéptido” significa un polímero de al menos aproximadamente 4, 5, 6, 7 u 8 aminoácidos. A lo largo de la memoria descriptiva, se usan designaciones para aminoácidos de tres letras o una letra convencionales. En la técnica, ese término se usa con frecuencia de forma intercambiable con “péptido” o “proteína”.

Los “radioisótopos” incluyen, pero sin limitación, los siguientes (también se exponen usos ejemplares no limitantes):

Ejemplos de Isótopos Médicos:

Isótopo	Descripción de uso
Actinio-225 (Ac-225)	Véase Torio-229 (Th-229)
Actinio-227 (Ac-227)	Precursor de Radio-223 (Ra-223) que es un emisor alfa usado para tratar metástasis en el esqueleto resultante de cáncer (es decir, cánceres de mama y próstata) y radioinmunoterapia de cáncer.
Bismuto-212 (Bi-212)	Véase Torio-228 (Th-228)
Bismuto-213 (Bi-213)	Véase Torio-229 (Th-229)
Cadmio-109 (Cd-109)	Detección de cáncer
Cobalto-60 (Co-60)	Fuente de radiación para radioterapia de cáncer, para irradiadores de alimentos y para esterilización de suministros médicos.
Cobre-64 (Cu-64)	Un emisor de positrones usado para terapia de cáncer y formación de imágenes de SPECT
Cobre-67 (Cu-67)	Emisor de beta/gamma usado en radioinmunoterapia de cáncer y estudios de diagnóstico (es decir, cánceres de mama y colon y linfoma)
Disprosio-166 (Dy-166)	Radioinmunoterapia de cáncer
Erbio-169 (Er-169)	Tratamiento de artritis reumatoide, particularmente para las articulaciones pequeñas asociadas con dedos de la mano y del pie
Europio-152 (Eu-152)	Fuente de radicación para irradiación de alimentos y para esterilización de suministros médicos
Europio-154 (Eu-154)	Fuente de radicación para irradiación de alimentos y para esterilización de suministros médicos
Gadolinio-153 (Gd-153)	Detección de osteoporosis y dispositivos de seguridad de calidad médica nuclear
Oro-198 (Au-198)	Implante y terapia intracavitaria de cánceres de ovario, próstata y cerebro
Holmio-166 (Ho-166)	Tratamiento de mieloma múltiple en terapia esquelética dirigida, radioinmunoterapia de cáncer, ablación de médula ósea y tratamiento de artritis reumatoide

Yodo-125 (I-125)	Detección de osteoporosis, formación de imágenes de diagnóstico, fármacos indicadores, tratamiento de cáncer de cerebro, radiomarcage, formación de imágenes tumorales, mapeo de receptores en el cerebro, radioterapia intersticial, braquiterapia para tratamiento de cáncer de próstata, determinación de la tasa de filtración glomerular (GFR), determinación del volumen de plasma, detección de trombosis venosa profunda de las piernas
Yodo-131 (I-131)	Evaluación de la función tiroidea, detección de enfermedad tiroidea, tratamiento de cáncer de tiroides así como otras enfermedades de tiroides no malignas (es decir, enfermedad de Graves, bocio e hipertiroidismo), tratamiento de leucemia, linfoma y otras formas de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) usando radioinmunoterapia
Iridio-192 (Ir-192)	Braquiterapia, tratamiento de tumor de cerebro y médula espinal, tratamiento de arterias bloqueadas (es decir, arteriosclerosis y reestenosis) e implantes para tumores de mama y próstata
Lutecio-177 (Lu-177)	Radioinmunoterapia de cáncer y tratamiento de arterias bloqueadas (es decir, arteriosclerosis y reestenosis)
Molibdeno-99 (Mo-99)	Precursor de Tecnecio-99m (Tc-99m) que se usa para formación de imágenes del cerebro, hígado, pulmones, corazón y otros órganos. En la actualidad, Tc-99m es el radioisótopo más ampliamente usado para formación de imágenes de diagnóstico de diversos cánceres y enfermedades que implican el cerebro, corazón, hígado, pulmones; también se usa en detección de trombosis venosa profunda de las piernas
Osmio-194 (Os-194)	Radioinmunoterapia de cáncer
Paladio-103 (Pd-103)	Tratamiento de cáncer de próstata
Platino-195m (Pt-195m)	Estudios sobre biodistribución y metabolismo de cisplatino, un fármaco quimioterapéutico
Fósforo-32 (P-32)	Tratamiento de policitemia rubra vera (enfermedad de células sanguíneas) y leucemia, diagnóstico/tratamiento de cáncer de hueso; tratamiento de cáncer de colon, pancreático y de hígado; radiomarcage de ácidos nucleicos para investigación <i>in vitro</i> , diagnóstico de tumores superficiales, tratamiento de arterias bloqueadas (es decir, arteriosclerosis y reestenosis) y terapia intracavitaria
Fósforo-33 (P-33)	Tratamiento de leucemia, diagnóstico/tratamiento de enfermedad de hueso, radiomarcage y tratamiento de arterias bloqueadas (es decir, arteriosclerosis y reestenosis)
Radio-223 (Ra-223)	Véase Actinio-227 (Ac-227)
Renio-186 (Re-186)	Alivio de dolor por cáncer de hueso, tratamiento de artritis reumatoide y diagnóstico y tratamiento de linfoma y cánceres de hueso, mama, colon e hígado usando radioinmunoterapia
Renio-188 (Re-188)	Diagnóstico y tratamiento de cáncer usando radioinmunoterapia, alivio de dolor de cáncer de hueso, tratamiento de artritis reumatoide y tratamiento de cáncer de próstata
Rodio-105 (Rh-105)	Radioinmunoterapia de cáncer
Samario-145 (Sm-145)	Tratamiento de cáncer ocular
Samario- ¹⁵³ (Sm-153)	Radioinmunoterapia de cáncer y alivio del dolor por cáncer de hueso
Escandio-47 (Sc-47)	Radioinmunoterapia de cáncer y alivio de dolor de cáncer de hueso
Selenio-75 (Se-75)	Radioindicador usado en estudios de cerebro, formación de imágenes de corteza adrenal por gammaescintigrafía, localizaciones laterales de tumores que secretan esteroides, exploración pancreática, detección de glándulas paratiroides hiperactivas,

medición de tasa de pérdida de ácido biliar del grupo endógeno

Estroncio-85 (Sr-85)	Detección de cáncer de hueso y exploraciones cerebrales
Estroncio-89 (Sr-89)	Alivio de dolor por cáncer de hueso, tratamiento de mieloma múltiple y terapia osteoblástica
Tecnecio-99m (Tc-99m)	Véase Molibdeno-99 (Mo-99)
Torio-228 (Th-228)	Precursor de Bismuto-212 (Bi-212) que es un emisor alfa usado en radioinmunoterapia de cáncer
Torio-229 (Th-229)	Precursor de Actinio-225 (Ac-225) y precursor anterior de Bismuto-213 (Bi-213) que son emisores alfa usados en radioinmunoterapia de cáncer
Tulio-170 (Tm-170)	Fuente de gamma para irradiadores de sangre, fuente de energía para dispositivos médicos implantados
(Sn-117m) (Sn-117m)	Inmunoterapia de cáncer y alivio de dolor por cáncer de hueso
Wolframio-188 (W-188)	Precursor de Renio-188 (Re-188) que se usa para diagnósticos/tratamiento de cáncer, alivio de dolor por cáncer de hueso, tratamiento de artritis reumatoide y tratamiento de arterias bloqueadas (es decir, arteriosclerosis y reestenosis)
Xenón-127 (Xe-127)	Formación de imágenes neuronales de trastornos cerebrales, estudios de SPECT alta resolución, ensayos de función pulmonar y estudios de flujo sanguíneo cerebral
Iterbio-175 (Yb-175)	Radioinmunoterapia de cáncer
Itrio-90	Microsemillas obtenidas de irradiar Itrio-89 (Y-89) para tratamiento de cáncer de hígado
Itrio-91 (Y-91)	Marcador emisor de gamma para Itrio-90 (Y-90) que se usa para radioinmunoterapia de cáncer (es decir, linfoma, cánceres de mama, colon, riñón, pulmón, ovario, próstata, páncreas e inoperables de hígado)

Una molécula de ADN o ARN "recombinante" es una molécula de ADN o ARN que se ha sometido a manipulación molecular *in vitro*.

5 La "rigurosidad" de las reacciones de hibridación se puede determinar fácilmente por un experto habitual en la materia, y generalmente es un cálculo empírico que depende de la longitud de la sonda, temperatura de lavado y concentración salina. En general, sondas más largas requieren temperaturas más altas para hibridación apropiada, mientras que sondas más cortas necesitan temperaturas más bajas. La hibridación depende en general de la capacidad de las secuencias de ácido nucleico desnaturalizadas para rehibridar cuando están presentes cadenas complementarias en un ambiente por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor sea el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridable, mayor será la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, se deduce que las temperaturas relativas más altas tenderían a hacer las condiciones de reacción más rigurosas, mientras que las temperaturas más bajas menos. Para detalles adicionales y explicación de la rigurosidad de las reacciones de hibridación, véase Ausubel y col., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995).

15 Las "condiciones rigurosas" o "condiciones de alta rigurosidad", como se definen en el presente documento, se identifican, pero sin limitación, por las que: (1) emplean fuerza iónica baja y temperatura alta para lavar, por ejemplo cloruro sódico 0,015 M/citrato sódico 0,0015 M/dodecil sulfato sódico 0,1% a 50 °C; (2) emplean durante la hibridación un agente desnaturalizante, tal como formamida, por ejemplo, formamida 50% (v/v) con albúmina de suero bovino 0,1%/Ficoll 0,1%/polivinilpirrolidona 0,1%/tampón de fosfato sódico 50 mM a pH 6,5 con cloruro sódico 750 mM, citrato sódico 75 mM a 42 °C; o (3) emplean formamida 50%, SSC 5 x (NaCl 0,75 M, citrato sódico 0,075 M), fosfato sódico 50 mM (pH 6,8), pirofosfato sódico 0,1%, solución de Denhardt 5 x, ADN de esperma de salmón sonificado (50 µg/ml), SDS 0,1% y dextrán sulfato 10% a 42 °C, con lavados a 42 °C en SSC 0,2 x (cloruro sódico/citrato sódico) y formamida 50% a 55 °C, seguido de lavado de alta rigurosidad que consiste en SSC 0,1 x que contiene EDTA a 55 °C. Las "condiciones moderadamente rigurosas" se describen, pero sin limitación, por las de Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, 1989, e

incluyen el uso de solución de lavado y condiciones de hibridación (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica y % de SDS) menos rigurosas que las descritas anteriormente. Un ejemplo de condiciones moderadamente rigurosas es incubación durante una noche a 37 °C en una solución que comprende: formamida 20%, SSC 5 x (NaCl 150 mM, citrato trisódico 15 mM), fosfato sódico 50 mM (pH 7,6), solución de Denhardt 5 x, dextrán sulfato 10%, y ADN de esperma de salmón cortado desnaturalizado 20 mg/ml, seguido de lavado de los filtros en SSC 1 x a aproximadamente 37-50 °C. El experto en la materia reconocerá como ajustar la temperatura, fuerza iónica, etc. según sea necesario para acomodar factores tales como longitud de sonda y similares.

Como se usa en el presente documento “tratar” o “terapéutico” y términos relacionados gramaticalmente, se refieren a cualquier mejora de cualquier consecuencia de enfermedad, tal como supervivencia prolongada, menor morbilidad y/o una reducción de los efectos secundarios que son los productos secundarios de una modalidad terapéutica alternativa; no se requiere erradicación completa de la enfermedad.

El término “variante” se refiere a una molécula que muestra una variación de un tipo o norma descrito, tal como una proteína que tiene uno o más restos de aminoácidos diferentes en la posición o las posiciones correspondientes de una proteína específicamente descrita (por ejemplo, la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3). Un análogo es un ejemplo de una proteína variante. Las isoformas de corte y empalme y Polimorfismos de un único nucleótido (SNP) son ejemplos adicionales de variantes.

Las “proteínas relacionadas con 273P4B7” incluyen las identificadas específicamente en el presente documento, así como variantes alélicas, variantes de sustitución conservativa, análogos y homólogos que pueden aislarse/generarse y caracterizarse sin experimentación indebida siguiendo los procedimientos perfilados en el presente documento o fácilmente disponibles en la técnica. También se incluyen proteínas de fusión que combinan partes de diferentes proteínas 273P4B7 o fragmentos de las mismas, así como proteínas de fusión de una proteína 273P4B7 y un polipéptido heterólogo. Tales proteínas 273P4B7 se denominan colectivamente proteínas relacionadas con 273P4B7 o 273P4B7. La expresión “proteína relacionada con 273P4B7” se refiere a un fragmento polipeptídico o una secuencia de proteína 273P4B7 de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más de 25 aminoácidos; o al menos 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, o 576 o más aminoácidos.

II.) Polinucleótidos de 273P4B7

Un aspecto de la invención se refiere a polinucleótidos correspondientes a o complementarios de todo o parte de un gen de 273P4B7, ARNm y/o secuencia codificante, preferentemente en forma aislada, incluyendo polinucleótidos que codifican una proteína relacionada con 273P4B7 y fragmentos de la misma, ADN, ARN, híbrido ADN/ARN y moléculas relacionadas, polinucleótidos u oligonucleótidos complementarios de un gen de 273P4B7 o secuencia de ARNm o una parte de la misma, y polinucleótidos u oligonucleótidos que hibridan con un gen de 273P4B7, ARNm o con un polinucleótido que codifica 273P4B7 (colectivamente, “polinucleótidos de 273P4B7”). En todos los casos cuando se hace referencia a ellos en esta sección, T también puede ser U en la Figura 2.

Los polinucleótidos de 273P4B7 incluyen: un polinucleótido de 273P4B7 que tiene la secuencia mostrada en la Figura 2, la secuencia de nucleótidos de 273P4B7 como se muestra en la Figura 2 en la que T es U; al menos 10 nucleótidos contiguos de un polinucleótido que tiene la secuencia como se muestra en la Figura 2; o al menos 10 nucleótidos contiguos de un polinucleótido que tiene la secuencia que se muestra en la Figura 2 en la que T es U.

La invención proporciona un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de: (a) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847; (b) SEC ID N°: 4, de los números de resto de nucleótido 604 a 3987; (c) SEC ID N°: 8, de los números de resto de nucleótido 688 a 1947; (d) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 571 es T; (e) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 608 es G; (f) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 1185 es G; (g) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 2759 es A; (h) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 3658 es C; o (i) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que el resto de nucleótido en 3850 es A. Por ejemplo, los nucleótidos de 273P4B7 pueden comprender, sin limitación:

(I) un polinucleótido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia como se muestra en la Figura 2, en la que T también puede ser U;

(II) un polinucleótido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia como se muestra en la Figura 2A, del número de resto de nucleótido 95 al número de resto de nucleótido 3847, incluyendo codón de parada, en el que T también puede ser U;

(III) un polinucleótido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia como se muestra en la Figura 2B, del número de resto de nucleótido 604 al número de resto de nucleótido 3987, incluyendo codón de parada, en el que T también puede ser U;

- (IV) un polinucleótido que codifica una proteína relacionada con 273P4B7 que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% homóloga de una secuencia de aminoácidos completa mostrada en la Figura 2A-F;
- 5 (V) un polinucleótido que codifica una proteína relacionada con 273P4B7 que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos completa mostrada en la Figura 2A-F;
- 10 (VII) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de las Figuras 3A y 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de hidrofilia de la Figura 5;
- 15 (VIII) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3A y 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor menor de 0,5 en el perfil hidropático de la Figura 6;
- 20 (IX) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3A y 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7;
- 25 (X) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3A y 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el Perfil de Flexibilidad media de la Figura 8;
- 30 (XI) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3A y 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de giro Beta de la Figura 9;
- 35 (XII) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Hidrofilia de la Figura 5;
- 40 (XIII) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor menor de 0,5 en el perfil Hidropático de la Figura 6;
- 45 (XIV) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7;
- 50 (XV) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil Flexibilidad Media de la Figura 8;
- 55 (XVI) un polinucleótido que codifica una región peptídica de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de un péptido de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de

aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de giro Beta de la Figura 9; ,

(XVII) un polinucleótido que es completamente complementario de un polinucleótido de una cualquiera de (I)-(XVI); y

5 (XVIII) un polinucleótido que es completamente complementario de un polinucleótido de una cualquiera de (I)-(XVII).

Una composición (XX) puede comprender un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XVIII) junto con un excipiente farmacéutico y/o en una forma de dosis unitaria humana.

Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para modular una célula que expresa 273P4B7.

10 Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para diagnosticar, prevenir, pronosticar o tratar a un individuo que porta una célula que expresa 273P4B7.

Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para diagnosticar, prevenir, pronosticar o tratar a un individuo que porta una célula que expresa 273P4B7, siendo dicha célula de un cáncer de un tejido enumerado en la Tabla I.

15 Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XXVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para diagnosticar, prevenir, pronosticar o tratar un cáncer.

Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XXVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para diagnosticar, prevenir, pronosticar o tratar un cáncer de un tejido enumerado en la Tabla I.

20 Un polinucleótido de cualquiera de (I)-(XXVIII) o una composición (XX) puede usarse en un procedimiento para identificar o caracterizar un modulador de una célula que expresa 273P4B7.

Como se usa en el presente documento, se entiende que un intervalo desvela específicamente todas las posiciones unitarias completas del mismo. Los polinucleótidos de 273P4B7 típicos codifican partes específicas de secuencias de ARNm de 273P4B7 (y las que son complementarias de tales secuencias) tales como las que codifican las proteínas y/o fragmentos de las mismas, por ejemplo:

25 (a) 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1025, 1050, 1075, 1100, 1125, 1150, 1175, 1200, 1225, 1235, 1240, 1245, 1250 o más aminoácidos contiguos de 273P4B7 variante 1; las
30 longitudes máximas relevantes para otras variantes son: variante 2, 1127 aminoácidos; variante 4, 1250 aminoácidos; variante 5, 1250 aminoácidos; variante 6, 1250 aminoácidos; variante 9, 1106 aminoácidos; variante 10, 419 aminoácidos; y variante 11, 419 aminoácidos.

Por ejemplo, los polinucleótidos representativos codifican de aproximadamente el aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 10 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 10 a aproximadamente el aminoácido 20 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 20 a aproximadamente el aminoácido 30 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 30 a aproximadamente el aminoácido 40 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 40 a aproximadamente el aminoácido 50 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 50 a aproximadamente el aminoácido 60 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 60 a aproximadamente el aminoácido 70 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 70 a aproximadamente el aminoácido 80 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 80 a aproximadamente el aminoácido 90 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, de aproximadamente el aminoácido 90 a aproximadamente el aminoácido 100 de la proteína 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3, en incrementos de aproximadamente 10 aminoácidos, que terminan en aminoácido carboxilo terminal expuesto en la Figura 2 o Figura 3. En consecuencia, los polinucleótidos pueden codificar partes de la secuencia de aminoácidos (de aproximadamente 10 aminoácidos), de aminoácidos, 100 al aminoácido carboxilo terminal de la proteína 273P4B7. En los que se entiende que cada posición de aminoácido particular desvela esa posición más o menos cinco restos
50 de aminoácidos.

Los polinucleótidos pueden codificar partes relativamente largas de una proteína 273P4B7. Por ejemplo, pueden generarse polinucleótidos que codifican de aproximadamente el aminoácido 1 (o 20, 30 o 40 etc.) a aproximadamente el aminoácido 20 (o 30, 40 o 50, etc.) de la proteína 273P4B7 o "variante" mostrada en la Figura 2 o Figura 3 por una diversidad de técnicas bien conocidas en la materia. Estos fragmentos polinucleotídicos pueden
55 incluir cualquier parte de la secuencia de 273P4B7 como se muestra en la Figura 2.

Los fragmentos polinucleotídicos de 273P4B7 pueden codificar uno o más de los motivos biológicos contenidos dentro de una proteína 273P4B7 o secuencia “variante”. Los fragmentos polinucleotídicos típicos codifican una o más de las regiones de la proteína 273P4B7 o variante que muestra homología con una molécula conocida. Los fragmentos polinucleotídicos típicos pueden codificar uno o más de los sitios de N-glucosilación variantes o de proteína 273P4B7, sitios de fosforilación de proteína quinasa dependiente de AMPc y GMPc, sitios de fosforilación de caseína quinasa II o sitio de N-miristoilación y sitios de amidación.

II.A.) Usos de polinucleótidos de 273P487

II.A.1.) Supervisión de anomalías genéticas

Los polinucleótidos de los párrafos anteriores tienen varios usos específicos diferentes. El gen de 273P4B7 humano se mapea en la localización cromosómica expuesta en el Ejemplo titulado “Mapeo Cromosómico de 273P4B7”. Por ejemplo, debido a que el gen de 273P4B7 se mapea en este cromosoma, se usan polinucleótidos que codifican diferentes regiones de las proteínas 273P4B7 para caracterizar anomalías citogenéticas en esta localización cromosómica, tales como anomalías que se identifican como asociadas con diversos cánceres. En ciertos genes, se ha identificado una diversidad de anomalías cromosómicas incluyendo reordenamientos como anomalías citogenéticas frecuentes en varios cánceres diferentes (véase por ejemplo, Krajnovic y col., *Mutat. Res.* 382(3-4): 81-83 (1998); Johansson y col., *Blood* 86(10): 3905-3914 (1995) y Finger y col., *P.N.A.S.* 85(23): 9158-9162 (1988)). Por lo tanto, los polinucleótidos que codifican regiones específicas de las proteínas 273P487 proporcionan nuevas herramientas que pueden usarse para delinear, con mayor precisión de lo que era previamente posible, anomalías citogenéticas en la región cromosómica que codifica 273P4B7 que pueden contribuir al fenotipo maligno. En este contexto, estos polinucleótidos satisfacen una necesidad en la técnica para expandir la sensibilidad de exploración cromosómica para identificar anomalías cromosómicas más útiles y menos comunes (véase por ejemplo Evans y col., *Am. J. Obstet. Gynecol* 171 (4): 1055-1057 (1994)).

Además, como se mostró que 273P4B7 se expresaba en gran medida en próstata y otros cánceres, se usaron polinucleótidos de 273P487 en procedimientos que evalúan el estado de productos génicos de 273P4B7 en tejidos normales frente a cancerosos. Típicamente, se usan polinucleótidos que codifican regiones específicas de las proteínas 273P4B7 para evaluar la presencia de perturbaciones (tales como delecciones, inserciones, mutaciones puntuales o alteraciones que dan como resultado pérdida de un antígeno, etc.) en regiones específicas del gen de 273P4B7, tales como regiones que contienen uno o más motivos. Los ensayos ejemplares incluyen tanto ensayos de RT-PCR como análisis de polimorfismo de conformación monocatenaria (SSCP) (véase, por ejemplo, Marrogi y col., *J. Cutan. Pathol.* 26(8): 369-378 (1999)), ambos de los cuales utilizan polinucleótidos que codifican regiones específicas de una proteína para examinar estas regiones dentro de la proteína.

II.A.2.) Realizaciones antisentido

Otras realizaciones de la invención relacionadas con ácido nucleico contempladas específicamente desveladas en el presente documento son ADN genómico, ADNc, ribozimas y moléculas antisentido, así como moléculas de ácido nucleico basadas en una cadena principal alternativa, o que incluye bases alternativas, bien derivadas de fuentes naturales o bien sintetizadas, e incluyen moléculas capaces de inhibir la expresión de ARN o proteica de 273P4B7. Por ejemplo, las moléculas antisentido pueden ser ARN u otras moléculas, incluyendo ácidos péptido nucleicos (PNA) o moléculas no de ácido nucleico tales como derivados de fosforotioato que se unen específicamente a ADN o ARN de una manera dependiente de pares de bases. Un experto en la materia puede obtener fácilmente estas clases de moléculas de ácido nucleico usando los polinucleótidos de 273P4B7 y secuencias polinucleotídicas desveladas en el presente documento.

La tecnología antisentido implica la administración de oligonucleótidos exógenos que se unen a un polinucleótido diana localizado dentro de las células. El término “antisentido” se refiere al hecho de que tales oligonucleótidos son complementarios de sus dianas intracelulares, por ejemplo, 273P4B7. Véase por ejemplo, Jack Cohen, *Oligodeoxynucleotides, Antisense Inhibitors of Gene Expression*, CRC Press, 1989; y *Synthesis* 1: 1-5 (1988). Los oligonucleótidos antisentido de 273P4B7 de la presente invención incluyen derivados tales como S-oligonucleótidos (derivados de fosforotioato o S-oligos, véase, Jack Cohen, mencionado anteriormente), que muestran acción inhibidora de crecimiento celular de cáncer potenciado. Los S-oligos (nucleósido fosforotioatos) son análogos isoelectrónicos de un oligonucleótido (O-oligo) en los que un átomo de oxígeno no enlazante del grupo fosfato se reemplaza por un átomo de azufre. Los S-oligos de la presente invención pueden prepararse por tratamiento de los O-oligos correspondientes con 3H-1,2-benzoditiol-3-ona-1,1-dióxido, que es un reactivo de transferencia de azufre. Véase, por ejemplo, Iyer, R. P. y col., *J. Org. Chem.* 55: 4693-4698 (1990); e Iyer, R. P. y col., *J. Am. Chem. Soc.* 112: 1253-1254 (1990). Los oligonucleótidos antisentido de 273P4B7 adicionales de la presente invención incluyen oligonucleótidos antisentido de morfolino conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Partridge y col., 1996, *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* 6: 169-175).

Los oligonucleótidos antisentido de 273P4B7 de la presente invención típicamente pueden ser ARN o ADN que es complementario de e hibrida de forma estable con los primeros 100 codones 5' o últimos 100 codones 3' de una secuencia genómica de 273P4B7 o el ARNm correspondiente. No se requiere complementariedad absoluta, aunque se prefieren altos grados de complementariedad. El uso de un oligonucleótido complementario de esta región

posibilita la hibridación selectiva con ARNm de 273P4B7 y no con ARNm que especifique otras subunidades reguladoras de la proteína quinasa. En una realización, los oligonucleótidos antisentido de 273P4B7 de la presente invención son fragmentos de 15 a 30 unidades de la molécula de ADN antisentido que tienen una secuencia que hibrida con ARNm de 273P4B7. Opcionalmente, el oligonucleótido antisentido de 273P4B7 es un oligonucleótido de 30 unidades que es complementario de una región en los primeros 10 codones 5' o últimos 10 codones 3' de 273P4B7. Como alternativa, las moléculas antisentido se modifican para emplear ribozimas en la inhibición de expresión de 273P4B7, véase, por ejemplo, L. A. Couture & D. T. Stinchcomb; Trends Genet 12: 510-515 (1996).

II.A.3.) Cebadores y pares de cebadores

Realizaciones específicas adicionales de estos nucleótidos incluyen cebadores y pares de cebadores que permiten la amplificación específica de polinucleótidos de la invención o de cualquier parte específica de los mismos, y sondas que hibridan selectivamente o específicamente con moléculas de ácido nucleico de la invención o con cualquier parte de las mismas. Las sondas pueden marcarse con un marcador detectable, tal como, por ejemplo, un radioisótopo, compuesto fluorescente, compuesto bioluminiscente, un compuesto quimioluminiscente, quelante metálico o enzima. Tales sondas y cebadores se usan para detectar la presencia de un polinucleótido de 273P4B7 en una muestra y como un medio para detectar una célula que expresa una proteína de 273P4B7.

Los ejemplos de tales sondas incluyen polipéptidos que comprenden toda o parte de la secuencia de ADNc de 273P4B7 humana mostrada en la Figura 2. También se describen ejemplos de pares de cebadores capaces de amplificar específicamente ARNm de 273P4B7 en los ejemplos. Como se entenderá por el experto en la materia, pueden prepararse muchos cebadores y sondas diferentes basándose en las secuencias proporcionadas en el presente documento y usarse eficazmente para amplificar y/o detectar un ARNm de 273P4B7.

Los polinucleótidos de 273P4B7 de la invención son útiles para una diversidad de fines, incluyendo pero sin limitación su uso como sondas y cebadores para la amplificación y/o detección del gen o los genes de 273P4B7, ARNm, o fragmentos de los mismos; como reactivos para el diagnóstico y/o pronóstico de cáncer de próstata y otros cánceres; como secuencias codificantes capaces de dirigir la expresión de polipéptidos de 273P4B7; como herramientas para modular o inhibir la expresión del gen o los genes de 273P4B7 y/o traducción del transcrito o los transcritos de 273P4B7; y como agentes terapéuticos.

La presente invención incluye el uso de cualquier sonda como se ha descrito en el presente documento para identificar y aislar un 273P4B7 o secuencia de ácido nucleico relacionada con 273P4B7 de una fuente de origen natural, tal como seres humanos u otros mamíferos, así como la secuencia de ácido nucleico aislada en sí misma, que comprendería todas o la mayoría de las secuencias halladas en la sonda usada.

II.A.4.) Aislamiento de moléculas de ácido nucleico que codifican 273P4B7

Las secuencias de ADNc de 273P4B7 descritas en el presente documento permiten al aislamiento de otros polinucleótidos que codifican producto o productos génicos de 273P4B7, así como el aislamiento de polinucleótidos que codifican homólogos de productos génicos de 273P4B7, isoformas de corte y empalme alternativo, variantes alélicas y formas mutantes de un producto génico de 273P4B7 así como polinucleótidos que codifican análogos de proteínas relacionadas con 273P4B7. Se conocen bien diversos procedimientos de clonación molecular que pueden emplearse para aislar ADNc de longitud completa que codifican un gen de 273P4B7 (véase, por ejemplo, Sambrook, J. y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Press, Nueva York, 1989; Current Protocols in Molecular Biology. Ausubel y col., Eds., Wiley and Sons, 1995). Por ejemplo, las metodologías de clonación de fago lambda pueden emplearse convenientemente, usando sistemas de clonación disponibles en el mercado (por ejemplo, Lambda ZAP Express, Stratagene). Pueden identificarse clones de fagos que contienen ADNc de gen de 273P4B7 explorando con un ADNc de 273P4B7 marcado o un fragmento del mismo. Por ejemplo, en una realización, un ADNc de 273P4B7 (por ejemplo, Figura 2) o una parte del mismo puede sintetizarse y usarse como una sonda para recuperar ADNc solapantes y de longitud completa correspondientes a un gen de 273P4B7. Un gen de 273P4B7 en sí mismo puede aislarse explorando bibliotecas de ADN genómico, bibliotecas de cromosomas artificiales bacterianos (BAC), bibliotecas de cromosomas artificiales de levadura (YAC) y similares, con sondas o cebadores de ADN de 273P4B7.

II.A.5.) Moléculas de ácido nucleico recombinante y sistemas de huésped-vector

La invención también proporciona moléculas de ADN o ARN recombinante que contienen un polinucleótido de 273P4B7, incluyendo pero sin limitación fagos, plásmidos, fagémidos, cósmidos, YAC, BAC, así como diversos vectores virales y no virales bien conocidos en la técnica, y células transformadas o transfectadas con tales moléculas de ADN o ARN recombinantes. Se conocen bien procedimientos para generar tales moléculas (véase, por ejemplo, Sambrook y col., 1989, mencionado anteriormente).

La invención proporciona adicionalmente un sistema de huésped-vector que comprende una molécula de ADN recombinante que contiene un polinucleótido de 273P4B7, fragmento, análogo u homólogo del mismo dentro de una célula huésped procarionte o eucariota adecuada. Los ejemplos de células huésped eucariotas adecuadas incluyen una célula de levadura, una célula vegetal o una célula animal, tal como una célula de mamífero o una célula de insecto (por ejemplo, una célula infectable por baculovirus tal como una célula Sf9 o HighFive). Los ejemplos de

células de mamífero adecuadas incluyen diversas líneas celulares de cáncer de próstata tales como DU145 y TsuPr1, otras líneas celulares de cáncer de próstata transfectables o transducibles, células primarias (PrEC), así como varias células de mamífero usadas habitualmente para la expresión de proteínas recombinantes (por ejemplo, células COS, CHO, 293, 293T). Más particularmente, un polinucleótido que comprende la secuencia codificante de 273P4B7 o un fragmento, análogo u homólogo de la misma puede usarse para generar proteínas de 273P4B7 o fragmentos de las mismas usando cualquier variedad de sistemas huésped-vector usados habitualmente y conocidos ampliamente en la técnica.

Está disponible una amplia serie de sistemas de huésped-vector adecuados para la expresión de proteínas 273P4B7 o fragmentos de las mismas, véase por ejemplo, Sambrook y col, 1989, mencionado anteriormente; Current Protocols in Molecular Biology, 1995, mencionado anteriormente). Los vectores preferidos para expresión en mamíferos incluyen pero sin limitación pcDNA 3.1 marcador myc-His (Invitrogen) y el vector retroviral pSRatKneo (Muller y col, 1991, MCB 11: 1785). Usando estos vectores de expresión, 273P4B7 puede expresarse en varias líneas celulares de cáncer de próstata y no de próstata, incluyendo por ejemplo 293, 293T, rat-1, NIH 3T3 y TsuPr1. Los sistemas de huésped-vector son útiles para la producción de una proteína 273P4B7 o fragmento de la misma. Tales sistemas de huésped-vector pueden emplearse para estudiar las propiedades funcionales de 273P4B7 y mutaciones o análogos de 273P4B7.

Puede producirse proteína 273P4B7 humana recombinante o un análogo u homólogo o fragmento de la misma por células de mamífero transfectadas con una construcción que codifica un nucleótido relacionado con 273P4B7. Por ejemplo, pueden transfectarse células 293T con un plásmido de expresión que codifica 273P4B7 o fragmento, análogo u homólogo del mismo, una proteína relacionada con 273P4B7 se expresa en las células 293T y la proteína 273P4B7 recombinante se aísla usando procedimientos de purificación convencionales (por ejemplo, purificación de afinidad usando anticuerpos anti-273P4B7). Una secuencia codificante de 273P4B7 puede subclonarse en el vector retroviral pSRaMSVtkneo y usarse para infectar diversas líneas celulares de mamífero, tales como NIN 3T3, TsuPr1, 293 y rat-1 para establecer líneas celulares que expresan 273P4B7. También pueden emplearse diversos otros sistemas de expresión bien conocidos en la técnica. Pueden usarse construcciones de expresión que codifican un péptido líder unido en fase con una secuencia codificante de 273P4B7 para la generación de una forma secretada de proteína 273P4B7 recombinante.

Como se analiza en el presente documento, la redundancia en el código genético permite variación en secuencias génicas de 273P4B7. En particular, se conoce en la técnica que las especies huésped específicas con frecuencia tienen preferencias codónicas específicas, y por lo tanto se puede adaptar la secuencia desvelada según se prefiera para un huésped deseado. Por ejemplo, las secuencias codónicas análogas preferidas típicamente tienen codones poco habituales (es decir, codones que tienen una frecuencia de uso de menos de aproximadamente 20% en secuencias conocidas del huésped deseado) reemplazados con codones de mayor frecuencia. Las preferencias codónicas para una especie específica se calculan, por ejemplo, utilizando tablas de uso codónico disponibles en INTERNET tal como en la dirección dna.affrc.go.jp/~nakamura/codon.html.

Se sabe que modificaciones de secuencia adicionales potencian la expresión proteica en un huésped celular. Estas incluyen eliminación de secuencias que codifican señales de poliadenilación espurias, señales de sitios de corte y empalme de exón/intrón, repeticiones de tipo transposón y/u otras secuencias bien caracterizadas tales que son deletéreas para la expresión génica. El contenido de GC de la secuencia se ajusta a niveles medios para un huésped celular dado, como se calcula por referencia a genes conocidos expresados en la célula huésped. Cuando sea posible, la secuencia se modifica para evitar estructuras de ARNm secundarias en horquilla predichas. Otras modificaciones útiles incluyen la adición de una secuencia consenso de inicio de la traducción al inicio de la fase abierta de lectura, como se describe en Kozak, Mol. Cell Biol., 9: 5073-5080 (1989). Los expertos en la materia entienden que la regla general de que los ribosomas eucariotas inician la traducción exclusivamente en el codón AUG 5' proximal se anula solamente en condiciones poco habituales (véase, por ejemplo, Kozak PNAS 92 (7): 2662-2666, (1995) y Kozak NAR 15 (20): 8125-8148 (1987)).

III.) Proteínas relacionadas con 273P4B7

Un polinucleótido de 273P4B7 puede codificar un polipéptido de 273P4B7. Las proteínas 273P4B7 específicas comprenden un polipéptido que tiene toda o parte de la secuencia de aminoácidos de 273P4B7 humana como se muestra en la Figura 2 o Figura 3. Como alternativa, las proteínas 273P4B7 pueden comprender polipéptidos variantes, homólogos o análogos que tienen alteraciones en la secuencia de aminoácidos de 273P4B7 mostrada en la Figura 2 o Figura 3.

Un polipéptido de 273P4B7 puede incluir: un polipéptido de 273P4B7 que tiene una secuencia mostrada en la Figura 2, una secuencia peptídica de 273P4B7 como se muestra en la Figura 2 en la que T es U; al menos 10 nucleótidos contiguos de un polipéptido que tiene la secuencia como se muestra en la Figura 2; o al menos 10 péptidos contiguos de un polipéptido que tiene la secuencia como se muestra en la Figura 2 en la que T es U. Por ejemplo, los péptidos de 273P4B7 pueden comprender, sin limitación:

(I) una proteína que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 2A-F o Figura 3A-H;

(II) una proteína relacionada con 273P4B7 que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% homóloga de una secuencia de aminoácidos completa mostrada en la Figura 2A-F o 3A-H;

(III) una proteína relacionada con 273P4B7 que es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos completa mostrada en la Figura 2A-F o 3A-H;

- 5 (IX) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3A, 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Hidrofilia de la Figura 5;
- 10 (X) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3A, 3C-3E, en cualquier incremento de número entero hasta 1250 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor menor de 0,5 en el perfil Hidropático de la Figura 6;
- 15 (XI) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3A, 3C-3E, en cualquier incremento de número entero hasta 1250 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7;
- 20 (XII) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3A, 3C-3E, en cualquier incremento de número entero hasta 1250 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Flexibilidad Media de la Figura 8;
- 25 (XIII) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, aminoácidos de una proteína de la Figura 3A, 3C-3E en cualquier incremento de número entero hasta 1250 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de giro Beta de la Figura 9;
- 30 (XIV) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3B, en cualquier incremento de número entero hasta 1127 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Hidrofilia de la Figura 5;
- 35 (XV) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3B, en cualquier incremento de número entero hasta 1127 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil Hidropático de la Figura 6;
- 40 (XVI) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3B, en cualquier incremento de número entero hasta 1127 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7;
- 45 (XVII) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 aminoácidos de una proteína de la Figura 3B, en cualquier incremento de número entero hasta 1127 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de Flexibilidad Media de la Figura 8;
- 50 (XVIII) un polipéptido que comprende al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, aminoácidos de una proteína de la Figura 3B en cualquier incremento de número entero hasta 1127 respectivamente que incluye al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 posiciones de aminoácidos que tienen un valor mayor de 0,5 en el perfil de giro Beta de la Figura 9;
- 55

(XXVII) un péptido que comprende una, dos, tres, cuatro o cinco de las siguientes características, o un oligonucleótido que codifica dicho péptido:

- i) una región de al menos 5 aminoácidos de un péptido particular de la Figura 3, en cualquier incremento de número entero hasta la longitud completa de esa proteína en la Figura 3, que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor igual a o mayor de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o que tiene un valor igual a 0,1, en el perfil de Hidrofilia de la Figura 5;
- ii) una región de al menos 5 aminoácidos de un péptido particular de la Figura 3, en cualquier incremento de número entero hasta la longitud completa de esa proteína en la Figura 3, que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor igual a o menor de 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o que tiene un valor igual a 0,0, en el perfil Hidropático de la Figura 6;
- iii) una región de al menos 5 aminoácidos de un péptido particular de la Figura 3, en cualquier incremento de número entero hasta la longitud completa de esa proteína en la Figura 3, que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor igual a o mayor de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o que tiene un valor igual a 1,0, en el perfil de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7;
- iv) una región de al menos 5 aminoácidos de un péptido particular de la Figura 3, en cualquier incremento de número entero hasta la longitud completa de esa proteína en la Figura 3, que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor igual a o mayor de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o que tiene un valor igual a 1,0, en el perfil de Flexibilidad Media de la Figura 8; o,
- v) una región de al menos 5 aminoácidos de un péptido particular de la Figura 3, en cualquier incremento de número entero hasta la longitud completa de esa proteína en la Figura 3, que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor igual a o mayor de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o que tiene un valor igual a 1,0, en el perfil de giro Beta de la Figura 9;

En general, las variantes alélicas de origen natural de 273P4B7 humana comparten un alto grado de identidad estructural y homología (por ejemplo, 90% o más homología). Típicamente, las variantes alélicas de una proteína 273P4B7 contienen sustituciones de aminoácidos conservativas dentro de las secuencias de 273P4B7 descritas en el presente documento o contienen una sustitución de un aminoácido de una posición correspondiente en un homólogo de 273P4B7. Una clase de variantes alélicas de 273P4B7 son proteínas que comparten un alto grado de homología con al menos una región pequeña de una secuencia de aminoácidos de 273P4B7 particular, pero contienen adicionalmente una diferencia radical con respecto a la secuencia, tal como una sustitución no conservativa, truncamiento, inserción o desplazamiento de fase. En comparaciones de secuencias proteicas, los términos, similitud, identidad y homología tienen cada uno un significado distinto como se aprecia en el campo de la genética. Además, la ortología y paralógia pueden ser conceptos importantes que describen la relación de miembros de una familia de proteínas dada en un organismo para los miembros de la misma familia en otros organismos.

Se proporcionan abreviaturas de aminoácidos en la Tabla II. Pueden realizarse con frecuencia sustituciones de aminoácidos conservativas en una proteína sin alterar la conformación o la función de la proteína. Las proteínas de la invención pueden comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 sustituciones conservativas. Tales cambios incluyen sustituir con cualquier de isoleucina (I), valina (V) y leucina (L) cualquier otro de estos aminoácidos hidrófobos; ácido glutámico (A) por ácido aspártico (D) y viceversa; asparagina (N) por glutamina (Q) y viceversa; y treonina (T) por serina (S) y viceversa. Otras sustituciones también pueden considerarse conservativas, dependiendo del ambiente del aminoácido particular y su papel en la estructura tridimensional de la proteína. Por ejemplo, glicina (G) y alanina (A) pueden ser con frecuencia intercambiables, al igual que alanina (A) y valina (V). La metionina (M), que es relativamente hidrófoba, puede intercambiarse frecuentemente con leucina e isoleucina, y en ocasiones con valina. Lisina (K) y arginina (R) son con frecuencia intercambiables en localizaciones en las que la característica significativa del resto de aminoácido es su carga y las pK diferentes de estos dos restos de aminoácidos no son significativas. Otros cambios más pueden considerarse "conservativos" en ambiente particulares (véase por ejemplo Tabla III en el presente documento; páginas 13-15 "Biochemistry" 2ª ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff y col., PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei y col., J Biol Chem 19 May 1995; 270(20): 11882-6).

Una amplia diversidad de variantes o análogos aceptados en la técnica de proteínas 273P4B7 tales como polipéptidos que tienen inserciones, delecciones y sustituciones de aminoácidos. Pueden realizarse variantes de 273P4B7 usando procedimientos conocidos en la técnica tales como mutagénesis dirigida, exploración de alanina y mutagénesis por PCR. Puede realizarse mutagénesis dirigida (Carter y col., Nucl. Acids Res., 13:4331 (1986); Zoller y col., Nucl. Acids Res., 10:6487 (1987)), mutagénesis de casete (Wells y col., Gene, 34:315 (1985)), mutagénesis de selección de restricción (Wells y col., Philos. Trans. R. Soc. London SerA, 317:415 (1986)) u otras técnicas conocidas en el ADN clonado para producir el ADN variante de 273P4B7.

Se generan proteínas relacionadas con 273P4B7 usando tecnología de síntesis de péptidos convencional o usando procedimientos de escisión química bien conocidos en la técnica. Como alternativa, pueden usarse procedimientos recombinantes para generar moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína relacionada con 273P4B7. Las moléculas de ácido nucleico pueden proporcionar un medio para generar fragmentos definidos de una proteína 273P4B7 (o variantes, homólogos o análogos de la misma).

La invención comprende secuencias de ácido nucleico de 273P4B7. Un fragmento proteico puede ser: una subsecuencia de al menos 158, 262 o 420 aminoácidos contiguos de una proteína de 273P4B7 v.1; una subsecuencia de aminoácidos de una proteína de 273P4B7 v. 1 con la condición de que la proteína 273P4B7 v. 1 sea tal que no incluya una valina (V) o metionina (M) en la posición 145; arginina (R) o glicina (G) en la posición 172; isoleucina (I) o valina (V) en la posición 889; o lisina (K) o arginina (R) en la posición 989. Una secuencia de aminoácidos puede ser un fragmento de una proteína de 273P4B7 v.1 con la condición de que no sea una proteína de 273P4B7 v. 9, v.10 o v.11. Un fragmento de aminoácidos puede ser 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 270, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 422, 434, 435, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 650, 675, 700, 705, 710, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1025, 1050, 1075, 1100, 1125, 1127, 1150, 1175, 1200, 1025, o 1250 aminoácidos contiguos de una proteína de la Figura 2; el fragmento/subsecuencia puede comprender un motivo funcional o estructural, por ejemplo, como se expone en el presente documento, o comprende un epítipo de sistema inmune (anticuerpo o linfocito T). Una secuencia de ácido nucleico de la invención puede comprender una secuencia que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en el presente documento.

III.A.) Expresión de proteínas relacionadas con 273P4B7

En los ejemplos a continuación, 273P4B7 puede expresarse convenientemente en células (tales como células 293T) transfectadas con un vector de expresión disponible en el mercado tal como un vector de expresión conducido por CMV que codifica 273P4B7 con un marcador His 6X y MYC C terminal (pcDNA3.1/mycHis, Invitrogen o Tag5, GenHunter Corporation, Nashville TN). El vector Tag5 proporciona una señal de secreción de IgGK que puede usarse para facilitar la producción de una proteína 273P4B7 secretada en células transfectadas. La 273P4B7 marcada con HIS secretada en el medio de cultivo puede purificarse, por ejemplo, usando una columna de níquel usando técnicas convencionales.

IV) Procedimientos para la detección de 273P4B7

Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para detectar polinucleótidos de 273P4B7, así como procedimientos para identificar una célula que expresa 273P4B7. El perfil de expresión de 273P4B7 lo hace un marcador de diagnóstico para enfermedad metastatizada. En consecuencia, el estado de productos génicos de 273P4B7 proporciona información útil para predecir una diversidad de factores incluyendo susceptibilidad a enfermedad de etapa avanzada, tasa de progresión y/o agresividad del tumor. Como se analiza en detalle en el presente documento, el estado de los productos génicos de 273P4B7 en muestras de pacientes puede analizarse por una diversidad de protocolos que se conocen bien en la técnica incluyendo análisis inmunohistoquímico, la diversidad de técnicas de transferencia de Northern incluyendo hibridación *in situ*, análisis de RT-PCR (por ejemplo en muestras microdisecionadas de captura de láser), análisis de transferencia de Western y análisis de matrices tisulares.

Más particularmente, la invención proporciona ensayos para la detección de polinucleótidos de 273P4B7 en una muestra biológica, tal como suero, hueso, próstata, y otros tejidos, orina, semen, preparaciones celulares y similares. Los polinucleótidos de 273P4B7 detectables incluyen, por ejemplo, un gen de 273P4B7 o fragmento del mismo, ARNm de 273P4B7, ARNm de 273P4B7 variante de corte y empalme alternativo y moléculas de ADN o ARN recombinantes que contienen un polinucleótido de 273P4B7. Se conocen bien en la técnica varios procedimientos para amplificar y/o detectar la presencia de polinucleótido de 273P4B7 y pueden emplearse en la práctica de este aspecto de la invención.

En una realización, un procedimiento para detectar un ARNm de 273P4B7 en una muestra biológica comprende producir ADNc de la muestra por transcripción inversa usando al menos un cebador, amplificar el ADNc producido de este modo usando un polinucleótido de 273P4B7 como cebadores sentido y antisentido para amplificar ADNc de 273P4B7 en el mismo; y detectar la presencia del ADNc de 273P4B7 amplificado. Opcionalmente, puede determinarse la secuencia del ADNc de 273P4B7 amplificado.

En otra realización, un procedimiento para detectar un gen de 273P4B7 en una muestra biológica comprende aislar en primer lugar ADN genómico de la muestra; amplificar el ADN genómico aislado usando polinucleótidos de 273P4B7 como cebadores sentido y antisentido; y detectar la presencia del gen de 273P4B7 amplificado. Puede diseñarse cualquier variedad de combinaciones de sonda sentido y antisentido apropiadas a partir de una secuencia de nucleótidos de 273P4B7 (véase, por ejemplo Figura 2) y usarse para este fin.

Los procedimientos para identificar una célula que exprese 273P4B7 también están dentro del alcance de la invención. En una realización, un ensayo para identificar una célula que exprese un gen de 273P4B7 comprende detectar la presencia de ARNm de 273P4B7 en la célula. Se conocen bien procedimientos para la detección de ARNm particulares en células e incluyen, por ejemplo, ensayos de hibridación usando sondas de ADN complementarias (tales como hibridación *in situ* usando ribosondas de 273P4B7 marcadas, transferencia de Northern y técnicas relacionadas) y diversos ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (tales como RT-PCR

usando cebadores complementarios específicos para 273P4B7, y otros procedimientos de detección de tipo amplificación, tales como, por ejemplo, ADN ramificado, SISBA, TMA y similares).

El análisis de expresión de 273P4B7 también es útil como una herramienta para identificar y evaluar agentes que modulan la expresión de genes de 273P4B7. Por ejemplo, la expresión de 273P4B7 se regula positivamente de forma significativa en cáncer de próstata, y se expresa en cánceres de los tejidos enumerados en la Tabla I. La identificación de una molécula o agente biológico que inhibe la expresión o sobreexpresión de 273P4B7 en células cancerosas es de valor terapéutico. Por ejemplo, un agente tal puede identificarse usando una exploración que cuantifica la expresión de 273P4B7 por RT-PCR, hibridación de ácidos nucleicos o unión de anticuerpos.

V) Procedimientos para controlar el estado de genes relacionados con 273P4B7 y sus productos

Se sabe que la oncogénesis es un proceso multietapa en el que el crecimiento celular se desregula progresivamente y las células progresan de un estado fisiológico normal a estados precancerosos y después cancerosos (véase, por ejemplo, Alers y col., Lab Invest. 77(5): 437-438 (1997) e Isaacs y col., Cancer Surv. 23: 19-32 (1995)). En este contexto, el examen de una muestra biológica con respecto a pruebas de crecimiento celular desregulado (tal como expresión de 273P4B7 aberrante en cánceres) permite la detección temprana de dicha fisiología aberrante, antes de que un estado patológico tal como cáncer haya progresado a un estadio en la que las opciones terapéuticas son más limitadas y/o el pronóstico es peor. En tales exámenes, el estado de 273P4B7 en una muestra biológica de interés puede compararse, por ejemplo, con el estado de 273P4B7 en una muestra normal correspondiente (por ejemplo una muestra de ese individuo o como alternativa otro individuo que no está afectado por una patología). Una alteración del estado de 273P4B7 en la muestra biológica (en comparación con la muestra normal) proporciona pruebas de crecimiento celular desregulado. Además de usar una muestra biológica que no está afectada por una patología como una muestra normal, se puede usarse también un valor normativo predeterminado tal como un nivel normal predeterminado de expresión de ARNm (véase, por ejemplo, Grever y col., J. Comp. Neurol. 9 Dic 1996; 376(2): 306-14 y Patente de Estados Unidos N° 5.837.501) para comparar el estado de 273P4B7 en una muestra.

El término "estado" en este contexto se usa de acuerdo con su significado aceptado en la técnica y se refiere a la condición o estado de un gen y sus productos. Típicamente, los expertos en la materia usan varios parámetros para evaluar la condición o estado de un gen y sus productos. Estos incluyen, pero sin limitación la localización de productos génicos expresados (incluyendo localización de células que expresan 273P4B7) así como el nivel y la actividad biológica de productos génicos expresados (tales como ARNm, polinucleótidos y polipéptidos de 273P4B7). Típicamente, una alteración del estado de 273P4B7 comprende un cambio de la localización de 273P4B7 y/o células que expresan 273P4B7 y/o un aumento de ARNm de 273P4B7 y/o expresión proteica.

El estado de 273P4B7 en una muestra puede analizarse por varios medios bien conocidos en la técnica, incluyendo sin limitación, análisis inmunohistoquímico, hibridación *in situ*, análisis de RT-PCR en muestras microdisecionadas con captura de láser, análisis de transferencia de Western y análisis de matrices tisulares. Se encuentran protocolos típicos para evaluar el estado de un gen y productos génicos de 273P4B7, por ejemplo en Ausubel y col. eds., 1995, Current Protocols in Molecular Biology, Unidades 2 (Transferencia de Northern), 4 (Transferencia de Southern), 15 (Inmunotransferencia) y 18 (Análisis de PCR). Por lo tanto, el estado de 273P4B7 en una muestra biológica se evalúa por diversos procedimientos utilizados por expertos en la materia incluyendo, pero sin limitación, análisis de Southern genómico (para examinar, por ejemplo, perturbaciones en un gen de 273P4B7), análisis de Northern y/o análisis de PCR de ARNm de 273P4B7 (para examinar, por ejemplo, alteraciones de las secuencias polinucleótídicas o niveles de expresión de ARNm de 273P4B7) y análisis de Western y/o inmunohistoquímicos (para examinar, por ejemplo alteraciones en secuencias polipeptídicas, alteraciones en localización de polipéptidos dentro de una muestra, alteraciones en niveles de expresión de proteínas 273P4B7 y/o asociaciones de proteínas 273P4B7 con compañeros de unión polipeptídicos). Los polinucleótidos de 273P4B7 detectables incluyen, por ejemplo, un gen de 273P4B7 o fragmento del mismo, ARNm 273P4B7, variantes de corte y empalme alternativo, ARNm de 273P4B7, y moléculas de ADN o ARN recombinante que contienen un polinucleótido de 273P4B7.

El perfil de expresión de 273P4B7 lo hace un marcador de diagnóstico para enfermedad local y/o metastatizada, y proporciona información sobre el crecimiento o potencial oncogénico de una muestra biológica. En particular, el estado de 273P4B7 proporciona información útil para predecir la susceptibilidad a estadios de enfermedad particulares, progresión y/o agresividad del tumor. La invención proporciona procedimientos y ensayos para determinar estado de 273P4B7 y diagnosticar cánceres que expresan 273P4B7, tales como cánceres de los tejidos enumerados en la Tabla I. Por ejemplo, debido a que el ARNm de 273P4B7 se expresa de forma tan alta en próstata y otros cánceres en relación con tejido prostático normal, pueden usarse ensayos que evalúan los niveles de transcritos de ARNm de 273P4B7 en una muestra biológica para diagnosticar una enfermedad asociada con desregulación de 273P4B7, y pueden proporcionar información de pronóstico útil para definir opciones terapéuticas apropiadas.

El estado de expresión de 273P4B7 proporciona información incluyendo la presencia, etapa y localización de células displásicas, precancerosas y cancerosas, prediciendo la susceptibilidad a diversos estadios de enfermedad y/o para evaluar la agresividad el tumor. Además, el perfil de expresión lo hace útil como un reactivo de formación de imágenes para enfermedad metastatizada. En consecuencia, un aspecto de la invención se refiere a los diversos procedimientos de pronóstico y diagnóstico moleculares para examinar el estado de 273P4B7 en muestras

biológicas tales como las de individuos que padecen, o se sospecha que padecen, una patología caracterizada por crecimiento celular desregulado, tal como cáncer.

Como se ha descrito anteriormente, el estado de 273P4B7 en una muestra biológica puede examinarse por varios procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el estado de 273P4B7 en una muestra biológica tomada de una localización específica en el cuerpo puede examinarse evaluando la muestra con respecto a la presencia o ausencia de células que expresan 273P4B7 (por ejemplo las que expresan ARNm de 273P4B7). Este examen puede proporcionar pruebas de crecimiento celular desregulado, por ejemplo, cuando se encuentran células que expresan 273P4B7 en una muestra biológica que normalmente no contiene tales células (tales como un ganglio linfático), debido a que tales alteraciones en el estado de 273P4B7 en una muestra biológica se asocian con frecuencia con crecimiento celular desregulado. Específicamente, un indicador de crecimiento celular desregulado son las metástasis de células cancerosas de un órgano de origen (tal como la próstata) a un área diferente del cuerpo (tal como un ganglio linfático). En este contexto, las pruebas de crecimiento celular desregulado son importantes por ejemplo debido a que pueden detectarse metástasis de ganglios linfáticos ocultas en una proporción sustancial de pacientes con cáncer de próstata, y tales metástasis se asocian con predictores conocidos de progresión de enfermedad (véase, por ejemplo, Murphy y col., *Prostate* 42(4): 315-317 (2000); Su y col., *Semin. Surg. Oncol.* 18(1): 17-28 (2000) y Freeman y col., *J Urol* Ago 1995 154(2 Pt 1): 474-8).

En un aspecto, la invención proporciona procedimientos para supervisar los productos génicos de 273P4B7 determinando el estado de productos génicos de 273P4B7 expresados por células de un individuo sospechoso de tener una enfermedad asociada con crecimiento celular desregulado (tal como hiperplasia o cáncer) y comparando después el estado determinado de este modo con el estado de productos génicos de 273P4B7 en una muestra normal correspondiente. La presencia de productos génicos de 273P4B7 aberrantes en la muestra de ensayo en relación con la muestra normal proporciona un indicio de la presencia de crecimiento celular desregulado dentro de las células del individuo.

En otro aspecto, la invención proporciona ensayos útiles para determinar la presencia de cáncer en un individuo, que comprenden detectar un aumento significativo de la expresión de ARNm de 273P4B7 en una muestra celular o tisular de ensayo en relación con los niveles de expresión en la célula o tejido normal correspondiente. La presencia de ARNm de 273P4B7 puede, por ejemplo, evaluarse en tejidos incluyendo pero sin limitación los enumerados en la Tabla I. La presencia de expresión de 273P4B7 significativa en cualquiera de estos tejidos es útil para indicar la aparición, presencia y/o gravedad de un cáncer, puesto que los tejidos normales correspondientes no expresan ARNm de 273P4B7 o lo expresan a niveles menores.

En una realización adicional, se puede evaluar el estado de secuencias de nucleótidos y aminoácidos de 273P4B7 en una muestra biológica para identificar perturbaciones en la estructura de estas moléculas. Estas perturbaciones pueden incluir inserciones, delecciones, sustituciones y similares. Tales evaluaciones son útiles debido a que se observan perturbaciones en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos en un gran número de proteínas asociadas con un fenotipo de crecimiento desregulado (véase, por ejemplo, Marogi y col., 1999, *J. Cutan. Pathol.* 26(8): 369-378). Por ejemplo, una mutación en la secuencia de 273P4B7 puede ser indicativa de la presencia o promoción de un tumor. Tales ensayos tienen por lo tanto valor diagnóstico y predictivo cuando una mutación en 273P4B7 indica una pérdida potencial de función o aumento de crecimiento tumoral.

Se conoce bien en la técnica una amplia diversidad de ensayos para observar perturbaciones en secuencias de nucleótidos y aminoácidos. Por ejemplo, el tamaño y estructura de secuencias de ácidos nucleicos o aminoácidos de productos génicos de 273P4B7 se observan por Northern, Southern, Western, protocolos de secuenciación de ADN y PCR analizados en el presente documento. Además, se conocen bien en la técnica otros procedimientos para observar perturbaciones en secuencias de aminoácidos y nucleótidos tales como análisis de polimorfismos de conformación monocatenaria (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos Nº 5.382.510 expedida el 7 de Septiembre de 1999, y 5.952.170 expedida el 17 de Enero de 1995).

Adicionalmente, se puede examinar el estado de metilación de un gen de 273P4B7 en una muestra biológica. Con frecuencia se produce desmetilación aberrante y/o hipermetilación de islas de CpG en regiones reguladoras 5' del gen en células inmortalizadas y transformadas, y pueden dar como resultado expresión alterada de diversos genes. Por ejemplo, la hipermetilación de promotor de la glutatión S-transferasa de clase pi (una proteína expresada en próstata normal pero no expresada en >90% de carcinomas de próstata) parece silenciar permanentemente la transcripción de este gen y es la alteración genómica más frecuentemente detectada en carcinomas de próstata (De Marzo y col., *Am. J. Pathol.* 155(6): 1985-1992 (1999)). Además, esta alteración está presente en al menos 70% de los casos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN) (Brooks y col., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1998, 7: 531-536). En otro ejemplo, la expresión del gen específico de tumor LAGE-I (que no se expresa en próstata normal pero se expresa en 25-50% de cánceres de próstata) se induce por desoxi-azacitidina en células linfoblastoides, lo que sugiere que la expresión tumoral se debe a desmetilación (Lethe y col., *Int. J. Cancer* 76(6): 903-908 (1998)). Se conoce bien en la técnica una diversidad de ensayos para examinar el estado de metilación de un gen. Por ejemplo, se puede utilizar, en enfoques de hibridación de Southern, enzimas de restricción sensibles a metilación que no pueden escindir secuencias que contengan sitios de CpG metilados para evaluar el estado de metilación de islas de CpG. Además, MSP (PCR específica de metilación) puede perfilar rápidamente el estado de metilación de todos los sitios de CpG presentes en una isla de CpG de un gen dado. Este procedimiento implica

modificación inicial de ADN por bisulfito sódico (que convertirá todas las citosinas no metiladas en uracilo) seguido de amplificación usando cebadores específicos para ADN no metilado frente a metilado. También pueden encontrarse protocolos que implican interferencia de metilación por ejemplo en Current Protocols In Molecular Biology, Unidad 12, Frederick M. Ausubel y col. eds., 1995.

La amplificación génica es un procedimiento adicional para evaluar el estado de 273P4B7. La amplificación génica se mide en una muestra directamente, por ejemplo, por transferencia de Southern convencional o transferencia de Northern para cuantificar la transcripción de ARNm (Thomas, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 5201-5205), transferencia puntual (análisis de ADN), o hibridación *in situ*, usando una sonda marcada de forma apropiada, basándose en las secuencias proporcionadas en el presente documento. Como alternativa, se emplean anticuerpos que reconocen dobles cadenas específicas, incluyendo dobles cadenas de ADN, dobles cadenas de ARN y dobles cadenas híbridas de ADN-ARN o dobles cadenas de ADN-proteína. Los anticuerpos a su vez se marcan y el ensayo se lleva a cabo cuando la doble cadena se une a una superficie, de modo que tras la formación de doble cadena en la superficie, puede detectarse la presencia de anticuerpo unido a la doble cadena.

Puede ensayarse convenientemente tejido biopsiado o sangre periférica con respecto a la presencia de células cancerosas usando por ejemplo, análisis de Northern, transferencia puntual o RT-PCR para detectar expresión de 273P4B7. La presencia de ARNm de 273P4B7 amplificable por RT-PCR proporciona un indicio de la presencia de cáncer. Se conocen bien en la técnica ensayos de RT-PCR. Se están evaluando en la actualidad ensayos de detección de RT-PCR para células tumorales en sangre periférica para su uso en el diagnóstico y tratamiento de varios tumores sólidos humanos. En el campo del cáncer de próstata, estos incluyen ensayos de RT-PCR para la detección de células que expresan PSA y PSM (Verkaik y col., 1997, Urol. Res. 25: 373-384; Ghossein y col., 1995, J. Clin. Oncol. 13: 1195-2000; Heston y col., 1995, Clin. Chem. 41: 1687-1688).

Un aspecto adicional es una evaluación de la susceptibilidad que tiene un individuo para desarrollar cáncer. Un procedimiento para predecir la susceptibilidad al cáncer puede comprender detectar ARNm de 273P4B7 en una muestra tisular, indicando su presencia susceptibilidad al cáncer, en el que el grado de expresión de ARNm de 273P4B7 se correlaciona con el grado de susceptibilidad. La presencia de 273P4B7 en próstata u otro tejido puede examinarse, proporcionando la presencia de 273P4B7 en la muestra un indicio de susceptibilidad a cáncer de próstata (o la aparición o existencia de un tumor de próstata). De forma similar, se puede evaluar la integridad de secuencias de nucleótidos y aminoácidos de 273P4B7 en una muestra biológica, para identificar perturbaciones en la estructura de estas moléculas tales como inserciones, deleciones, sustituciones y similares. La presencia de una o más perturbaciones en productos génicos de 273P4B7 en la muestra es un indicio de susceptibilidad a cáncer (o la aparición o existencia de un tumor).

Pueden usarse procedimientos para evaluar la agresividad del tumor. Un procedimiento para evaluar la agresividad de un tumor puede comprender determinar el nivel de ARNm de 273P4B7 expresado por células tumorales, comparando el nivel determinado de este modo con el nivel de ARNm de 273P4B7 expresado en un tejido normal correspondiente tomado del mismo individuo o una muestra de referencia de tejido normal, en el que el grado de expresión de ARNm de 273P4B7 en la muestra de tumor en relación con la muestra normal indica el grado de agresividad. La agresividad de un tumor puede evaluarse determinando el grado en que 273P4B7 se expresa en las células tumorales, indicando los niveles de expresión mayores tumores más agresivos. Otra realización es la evaluación de la integridad de secuencias de nucleótidos y aminoácidos de 273P4B7 en una muestra biológica, para identificar perturbaciones en la estructura de estas moléculas tales como inserciones, deleciones, sustituciones y similares. La presencia de una o más perturbaciones indica tumores más agresivos.

Pueden usarse procedimientos para observar la progresión de un tumor maligno en un individuo a lo largo del tiempo. Los procedimientos para observar la progresión de un tumor maligno en un individuo a lo largo del tiempo pueden comprender determinar el nivel de ARNm de 273P4B7 expresado por células en una muestra del tumor, comparar el nivel determinado de este modo con el nivel de ARNm de 273P4B7 expresado en una muestra tisular equivalente tomada del mismo individuo en un momento diferente, en los que el grado de expresión de ARNm de 273P4B7 en la muestra de tumor a lo largo del tiempo proporciona información sobre la progresión del cáncer. La progresión de un cáncer puede evaluarse determinando la expresión de 273P4B7 en las células tumorales a lo largo del tiempo, cuando la expresión aumentada a lo largo del tiempo indica una progresión del cáncer. Además, se puede evaluar la integridad de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de 273P4B7 en una muestra biológica para identificar perturbaciones en la estructura de estas moléculas tales como inserciones, deleciones, sustituciones y similares, en las que la presencia de una o más perturbaciones indica una progresión del cáncer.

Los enfoques de diagnóstico anteriores pueden combinarse con uno cualquiera de una amplia diversidad de protocolos de pronóstico y diagnóstico conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse procedimientos para observar una coincidencia entre la expresión de gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7 (o perturbaciones en el gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7) y un factor que se asocie con tumores malignos, como un medio para diagnosticar y pronosticar el estado de una muestra tisular. Puede utilizarse una amplia diversidad de factores asociados con tumores malignos, tales como la expresión de genes asociados con tumores malignos (por ejemplo, expresión de PSA, PSCA y PSM para cáncer de próstata, etc.) así como observaciones citológicas globales (véase, por ejemplo, Bocking y col., 1984, Anal. Quant. Cytol. 6(2): 74-88; Epstein, 1995, Hum. Pathol. 26(2):223-9; Thorson y col., 1998, Mod. Pathol. 11(6): 543-51; Baisden y col., 1999, Am. J. Surg. Pathol. 23(8): 918-24). Los

procedimientos para observar una coincidencia entre la expresión de gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7 (o perturbaciones en gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7) y otro factor que se asocia con tumores malignos son útiles, por ejemplo, debido a que la presencia de un conjunto de factores específicos que coinciden con enfermedad proporciona información crucial para diagnosticar y pronosticar el estado de una muestra tisular.

Los procedimientos para observar una coincidencia entre la expresión de gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7 (o perturbaciones en gen de 273P4B7 y productos génicos de 273P4B7) y otro factor asociado con tumores malignos implican detectar la sobreexpresión de ARNm de 273P4B7 en una muestra tisular, detectar la sobreexpresión de ARNm o proteína de PSA en una muestra tisular (o expresión de PSCA o PSM) y observar una coincidencia de sobreexpresión de ARNm de 273P4B7 y ARNm o proteína de PSA (o expresión de PSCA o PSM). Puede examinarse la expresión de ARNm de 273P4B7 y PSA en tejido de próstata, en la que la coincidencia de sobreexpresión de ARNm de 273P4B7 y PSA en la muestra indica la existencia de cáncer de próstata, susceptibilidad a cáncer de próstata o la aparición o estado de un tumor de próstata.

Se describen en el presente documento procedimientos para detectar y cuantificar la expresión de ARNm de 273P4B7 y se conocen bien en la técnica tecnologías de detección y cuantificación de ácidos nucleicos convencionales. Los procedimientos convencionales para la detección y cuantificación de ARNm de 273P4B7 incluyen hibridación *in situ* usando sondas de 273P4B7 marcadas, transferencia de Northern y técnicas relacionadas que utilizan sondas polinucleotídicas de 273P4B7, análisis de RT-PCR usando cebadores específicos para 273P4B7 y otros procedimientos de detección de tipo amplificación, tales como, por ejemplo, ADN ramificado, SISBA, TMA y similares. En una realización específica, se usa RT-PCR semicuantitativa para detectar y cuantificar expresión de ARNm de 273P4B7. Puede usarse cualquier variedad de cebadores capaces de amplificar 273P4B7 para este fin, incluyendo pero sin limitación los diversos conjuntos de cebadores descritos específicamente en el presente documento.

VI.) Realizaciones de diagnóstico y pronóstico de 273P4B7.

Como se desvela en el presente documento, se usan polinucleótidos de 273P4B7 en ensayos de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos bien conocidos que examinan afecciones asociadas con crecimiento celular desregulado tales como cáncer, en particular los cánceres enumerados en la Tabla I (véase, por ejemplo, tanto su patrón específico de expresión tisular como su sobreexpresión en ciertos cánceres como se describe por ejemplo en el ejemplo titulado "Análisis de expresión de 273P4B7 en tejidos normales y muestras de ensayo de pacientes").

Puede hacerse una analogía entre 273P4B7 y un antígeno asociado a próstata PSA, el marcador arquetípico que se ha usado por los facultativos médicos durante años para identificar y supervisar la presencia de cáncer de próstata (véase, por ejemplo, Merrill y col., J. Urol. 163(2): 503-5120 (2000); Polascik y col., J. Urol. Aug; 162(2): 293-306 (1999) y Fortier y col., J. Nat. Cancer Inst. 91 (19): 1635-1640(1999)). También se usa una diversidad de otros marcadores de diagnóstico en contextos similares incluyendo p53 y K-ras (véase, por ejemplo, Tulchinsky y col., Int J Mol Med Jul 1999 4(1): 99-102 y Minimoto y col., Cancer Detect Prev 2000; 24(1): 1-12). Por lo tanto, la presente divulgación de polinucleótidos de 273P4B7 (así como sondas polinucleotídicas de 273P4B7 usadas para identificar la presencia de estas moléculas) y sus propiedades permite a los expertos en la materia utilizar estas moléculas en procedimientos que son análogos a los usados, por ejemplo, en una diversidad de ensayos de diagnóstico dirigidos a examinar afecciones asociadas con cáncer.

Las realizaciones típicas de procedimientos de diagnóstico que utilizan los polinucleótidos de 273P4B7, son análogas de los procedimientos de ensayo de diagnóstico bien establecidos que emplean, por ejemplo, polinucleótidos de PSA, polipéptidos, linfocitos T reactivos y anticuerpos. Por ejemplo, al igual que se usan polinucleótidos de PSA como sondas (por ejemplo en análisis de Northern, véase, por ejemplo, Sharief y col., Biochem. Mol. Biol. Int. 33(3): 567-74(1994)) y cebadores (por ejemplo en análisis de PCR, véase, por ejemplo, Okegawa y col., J. Urol. 163(4): 1189-1190 (2000)) para observar la presencia y/o el nivel de ARNm de PSA en procedimientos de supervisión de sobreexpresión de PSA o la metástasis de cánceres de próstata, los polinucleótidos de 273P4B7 descritos en el presente documento pueden utilizarse de la misma manera para detectar sobreexpresión de 273P4B7 o la metástasis de próstata y otros cánceres que expresan este gen.

Específicamente, debido a que las metástasis implican el movimiento de células cancerosas de un órgano de origen (tal como el pulmón o la glándula prostática, etc.) a un área diferente del cuerpo (tal como un ganglio linfático), pueden usarse ensayos que examinan una muestra biológica con respecto a la presencia de células que expresan polinucleótidos de 273P4B7 para proporcionar pruebas de metástasis. Por ejemplo, cuando se descubre que una muestra biológica de tejido que normalmente no contiene células que expresen 273P4B7 (ganglio linfático) contiene células que expresan 273P4B7 tales como la expresión de 273P4B7 vista en LAPC4 y LAPC9, xenoinjertos aislados de ganglio linfático y metástasis de hueso, respectivamente, este hallazgo es indicativo de metástasis.

Como alternativa pueden usarse polinucleótidos de 273P4B7 para proporcionar pruebas de cáncer, por ejemplo, cuando se descubre que células de una muestra biológica que normalmente no expresan 273P4B7 o expresan 273P4B7 a un nivel diferente expresan 273P4B7 o tiene una expresión aumentada de 273P4B7 (véase, por ejemplo, la expresión de 273P4B7 en los cánceres enumerados en la Tabla I y en muestras de pacientes etc. mostrada en las

Figuras adjuntas). En tales ensayos, los expertos en la materia pueden desear adicionalmente generar pruebas complementarias de metástasis ensayando la muestra biológica con respecto a la presencia de un segundo marcador restringido por tejido (además de 273P4B7) tal como PSA, PSCA etc. (véase, por ejemplo, Alanen y col., *Pathol. Res. Pract.* 192(3): 233-237 (1996)).

Al igual que los fragmentos polinucleotídicos de PSA y variantes polinucleotídicas se emplean por expertos en la materia para su uso en procedimientos para supervisar PSA, se usan fragmentos polinucleotídicos de 273P4B7 y variantes polinucleotídicas de una manera análoga. En particular, los polinucleótidos de PSA típicos usados en procedimientos para supervisar PSA son sondas o cebadores que consisten en fragmentos de la secuencia de ADNc de PSA. Ilustrando esto, los cebadores usados para amplificar por PCR un polinucleótido de PSA deben incluir menos de la secuencia de PSA completa para actuar en la reacción en cadena de la polimerasa. En el contexto de tales reacciones de PCR, los expertos en la materia generalmente crean una diversidad de diferentes fragmentos polinucleotídicos que pueden usarse como cebadores para amplificar diferentes partes de un polinucleótido de interés o para optimizar reacciones de amplificación (véase, por ejemplo, Caetano-Anolles, G. *Biotechniques* 25(3): 472-476, 478-480 (1998); Robertson y col., *Methods Mol. Biol.* 98: 121-154 (1998)). Se proporciona una ilustración adicional del uso de tales fragmentos en el Ejemplo titulado "Análisis de expresión de 273P4B7 en tejidos normales y muestras de ensayo de pacientes", en el que se usa un fragmento polinucleotídico de 273P4B7 como una sonda para mostrar la expresión de ARN de 273P4B7 en células cancerosas. Además, se usan típicamente secuencias polinucleotídicas variantes como cebadores y sondas para los ARNm correspondientes en análisis de PCR y Northern (véase, por ejemplo, Sawai y col., *Fetal Diagn. Ther.* Nov-Dic 1996 11 (6): 407-13 y *Current Protocols In Molecular Biology*, Volumen 2, Unidad 2, Frederick M. Ausubel y col. eds., 1995)). Los fragmentos polinucleotídicos y variantes son útiles en este contexto en el que son capaces de unirse con una secuencia polinucleotídica diana (por ejemplo, un polinucleótido de 273P4B7 mostrado en la Figura 2 o variante del mismo) en condiciones de alta rigurosidad.

Como se muestra en el presente documento, los polinucleótidos de 273P4B7 (así como las sondas polinucleotídicas de 273P4B7 usadas para identificar la presencia de estas moléculas) muestran propiedades específicas que las hacen útiles en el diagnóstico de cánceres tales como los enumerados en la Tabla I. Se usan ensayos de diagnóstico que miden la presencia de productos génicos de 273P4B7, para evaluar la presencia o aparición de una condición de enfermedad descrita en el presente documento, tal como cáncer de próstata, para identificar pacientes para medidas preventivas o supervisión adicional, como se ha realizado de forma exitosa con PSA. Además, estos materiales satisfacen una necesidad en la técnica de moléculas que tengan características similares o complementarias a PSA en situaciones en las que, por ejemplo, no puede realizarse un diagnóstico definitivo de metástasis de origen prostático basándose en un ensayo para PSA solamente (véase, por ejemplo, Alanen y col., *Pathol. Res. Pract.* 192(3): 233-237 (1996)), y en consecuencia, necesitan emplearse materiales tales como polinucleótidos y polipéptidos de 273P4B7 (así como las sondas polinucleotídicas de 273P4B7 y anticuerpos anti-273P4B7 usados para identificar la presencia de estas moléculas) para confirmar una metástasis de origen prostático.

Finalmente, además de su uso en ensayo de diagnóstico, los polinucleótidos de 273P4B7 desvelados en el presente documento tienen varias otras utilidades tales como su uso en la identificación de anomalías cromosómicas asociadas con oncogenia en la región cromosómica en la que se mapea el gen de 273P4B7 (véase el Ejemplo titulado "Mapeo Cromosómico de 273P4B7" posteriormente). Además, aparte de su uso en ensayos de diagnóstico, las proteínas y polinucleótidos relacionados con 273P4B7 desvelados en el presente documento tienen otras utilidades tales como su uso en el análisis forense de tejidos de origen desconocido (véase, por ejemplo, Takahama *K Forensic Sci Int* 28 Jun 1996; 80(1-2): 63-9).

VII.) Kits/Artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones de laboratorio, pronóstico y diagnóstico descritas en el presente documento, se describen kits. Tales kits pueden comprender un vehículo, envase o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como frascos, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para usarse en el procedimiento, junto con un marcador o prospecto que comprende instrucciones para su uso, tal como un uso descrito en el presente documento. Por ejemplo, el recipiente o los recipientes pueden comprender una sonda que está o puede estar marcada de forma detectable. Dicha sonda puede ser un polinucleótido específico para un gen o un mensaje de la invención. Cuando el procedimiento utiliza hibridación de ácidos nucleicos para detectar el ácido nucleico diana, el kit también puede tener recipientes que contienen nucleótido o nucleótidos para amplificación de la secuencia de ácido nucleico diana. Los kits pueden comprender un recipiente que comprende un indicador, tal como una proteína de unión a biotina, tal como avidina o estreptavidina, unida con una molécula indicadora, tal como un marcador enzimático, fluorescente o radioisótopo; un indicador tal puede usarse con, por ejemplo, un ácido nucleico. El kit puede incluir todas o parte de las secuencias de aminoácidos en la Figura 2 o en la Figura 3 o análogos de las mismas, o una molécula de ácido nucleico que codifica tales secuencias de aminoácidos.

El kit típicamente comprenderá el recipiente descrito anteriormente y uno o más recipientes adicionales asociados con el mismo que comprenden materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de vehículo, envase, recipiente, frasco y/o tubo que

enumeran contenidos y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso.

Puede estar presente un marcador en o con el recipiente para indicar que la composición se usa para una aplicación no terapéutica específica, tal como una aplicación de pronóstico, diagnóstico o laboratorio, y también puede indicar instrucciones para uso *in vivo* o *in vitro*, tal como los descritos en el presente documento. También pueden incluirse instrucciones y/o u otra información en un prospecto o prospectos o etiqueta o etiquetas que se incluyen con o en el kit. La etiqueta puede estar en o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se moldean o se graban en el recipiente en sí mismo; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o vehículo que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. La etiqueta puede indicar que la composición se usa para diagnóstico, pronóstico de una afección, tal como una neoplasia de un tejido expuesto en la Tabla I.

Las expresiones “kits” y “artículo de fabricación” pueden usarse como sinónimos.

Un artículo o artículos de fabricación pueden contener composiciones, tales como secuencia o secuencias de ácidos nucleicos, por ejemplo, se proporcionan materiales útiles para el diagnóstico o pronóstico de neoplasias de tejidos tales como los expuestos en la Tabla I. El artículo de fabricación típicamente comprende al menos un recipiente y al menos una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden formarse de una diversidad de materiales tales como vidrio, metal o plástico. El recipiente puede contener secuencia o secuencias de ácido nucleico y/o célula o población o poblaciones. El recipiente puede contener un polinucleótido para su uso en el examen del perfil de expresión de ARNm de una célula, junto con reactivos usados para este fin.

El recipiente puede contener como alternativa una composición que es eficaz para diagnóstico o pronóstico de una afección y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un frasco que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica).

El artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y/o solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agitadores, agujas, jeringas y/o prospectos con indicaciones y/o instrucciones de uso.

Ejemplos:

Se describen e ilustran adicionalmente diversos aspectos de la invención mediante los varios ejemplos a continuación, ninguno de los cuales se pretende que limite el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Aislamiento generado por SSH de fragmento de ADNc del gen de 273P4B7

Para aislar genes que se sobreexpresan en cáncer de pulmón se usó el procedimiento de Hibridación Sustractiva de Supresión (SSH) usando ADNc derivado de tejidos de cáncer de pulmón. La secuencia de ADNc de SSH de 273P4B7 derivó de ADNc negativos para tumor de pulmón derivados de pulmón normal. El ADNc de 273P4B7 se identificó como altamente expresado en cáncer.

Materiales y procedimientos

Tejidos humanos:

Los tejidos de paciente de cáncer y normales se obtuvieron de diferentes fuentes tales como el NDRI (Filadelfia, PA). Se obtuvo ARNm de algunos tejidos normales de Clontech, Palo Alto, CA.

Aislamiento de ARN:

Los tejidos se homogeneizaron en reactivo de Trizol (Life Technologies, Gibco BRL) usando 10 ml/g de aislado tisular de ARN total. En ARN poli A se purificó a partir de ARN total usando kits de ARNm Oligotex de Qiagen Mini y Midi. El ARNm y total se cuantificaron por análisis espectrofotométrico (D.O. 260/280 nm) y se analizaron por electroforesis en gel.

Oligonucleótidos:

Se usaron los siguientes oligonucleótidos purificados por HPLC.

DPNCDN (cebador de síntesis de ADNc):

5'TTTTGATCAAGCTT₃₀3' (SEC ID N°: 30)

Adaptador 1:

5'CTAATACGACTCACTATAGGGCTCGAGCGGCCGCCCGGGCAG3' (SEC ID N°: 31)

3'GGCCCGTCCTAG5' (SEC ID N°: 32)

Adaptador 2:

5'GTAATACGACTCACTATAGGGCAGCGTGGTCGCGGCCGAG3' (SEC ID N°: 33)

3'CGGCTCCTAG5' (SEC ID N°: 34)

5 Cebador de PCR 1:

5'CTAATACGACTCACTATAGGGC3' (SEC ID N°: 35)

Cebador anidado (NP)1:

5'TCGAGCGGCCGCCCGGGCAGGA3' (SEC ID N°: 36)

Cebador anidado (NP)2:

10 5'AGCGTGGTCGCGGCCGAGGA3' (SEC ID N°: 37)

Hibridación sustractiva de supresión:

Se usó Hibridación Sustractiva de Supresión (SSH) para identificar ADNc correspondientes a genes que pueden expresarse de forma diferencial en cáncer. La reacción de SSH utilizó ADNc de tejidos de cáncer de pulmón y normales.

15 La secuencia génica de 273P4B7 derivó de sustracción de ADNc de pulmón normal negativo para cáncer de pulmón y una mezcla de 9 tejidos normales. Se identificó la secuencia de ADN de SSH (Figura 1).

El ADNc derivado de pulmón normal mezclado con un grupo de 9 tejidos normales se usó como la fuente del ADNc "conductor" mientras que el ADNc de cáncer de pulmón se usó como la fuente del ADNc "de ensayo". Se sintetizaron ADNc bicatenarios correspondientes a ADNc de ensayo y conductores a partir de 2 µg de ARN poli(A)⁺ aislado del tejido relevante, como se ha descrito anteriormente, usando kit de Sustracción de ADNc PCR-Select de CLONTECH y 1 ng de oligonucleótido DPNCND como cebador. Se llevó a cabo síntesis de primera y segunda cadena como se describe en el protocolo del manual de usuario del Kit (CLONTECH Protocolo N° PT1117-1, N° de Catálogo K1804-1). El ADNc resultante se digirió con Dpn II durante 3 horas a 37 °C. Se extrajo ADNc digerido con fenol/cloroformo (1:1) y se precipitó con etanol.

25 Se generó ADNc conductor combinando en una relación 1:1 ADNc digerido con Dpn II de pulmón normal con una mezcla de ADNc digerido derivado de los nueve tejidos normales: estómago, músculo esquelético, pulmón, cerebro, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado y corazón.

Se generó ADNc de ensayo diluyendo 1 µl de ADNc digerido con Dpn II de la fuente tisular relevante (véase anteriormente) (400 ng) en 5 µl de agua. El ADNc diluido (2 µl, 160 ng) se ligó después a µl de Adaptador 1 y Adaptador 2 (10 µM), en reacciones de ligación separadas, en un volumen total de 10 µl a 16 °C durante una noche, usando 400 u de ADN ligasa T4 (CLONTECH). La ligación se terminó con 1 µl de EDTA 0,2 M y calentamiento a 72 °C durante 5 minutos.

La primera hibridación se realizó añadiendo 1,5 µl (600 ng) de ADNc conductor a cada uno de dos tubos que contenían 1,5 µl (20 ng) de ADNc de ensayo ligado a Adaptador 1 y Adaptador 2. En un volumen final de 4 µl, las muestras se superpusieron con aceite mineral, se desnaturalizaron en un termociclador MJ Research a 98 °C durante 1,5 minutos, y después se permitió que hibridaran durante 8 horas a 68 °C. Las dos hibridaciones se mezclaron después junto con 1 µl adicional de ADNc conductor desnaturalizado nuevo y se permitió que hibridaran durante una noche a 68 °C. La segunda hibridación se diluyó después en 200 µl de Hepes 20 mM, pH 8,3, NaCl 50 mM, EDTA 0,2 mM, se calentó a 70 °C durante 7 minutos y se almacenó a -20 °C.

40 Amplificación por PCR, clonación y secuenciación de fragmentos génicos generados a partir de SSH:

Para amplificar fragmentos génicos resultantes de reacciones de SSH, se realizaron dos amplificaciones por PCR. En la reacción de PCR primaria se añadió 1 µl de la mezcla de hibridación final diluida a 1 µl de cebador de PCR 1 (10 µM), 0,5 µl de mezcla de dNTP (10 µM), 2,5 µl de tampón de reacción 10 x (CLONTECH) y 0,5 µl de mezcla de ADNc polimerasa Advantage 50 x (CLONTECH) en un volumen final de 25 µl. Se realizó PCR 1 usando las siguientes condiciones: 75 °C durante 5 minutos, 94 °C durante 25 segundos, después 27 ciclos de 94 °C durante 10 segundos, 66 °C durante 30 segundos, 72 °C durante 1,5 minutos. Se realizaron cinco reacciones de PCR primarias separadas para cada experimento. Los productos se agruparon y se diluyeron 1:10 con agua. Para la reacción de PCR secundaria, se añadió 1 µl de la reacción de PCR primaria agrupada y diluida a la misma mezcla de reacción que se usa para PCR 1, excepto que se usaron los cebadores NP1 y NP2 (10 µM) en lugar del cebador de PCR 1. Se realizó PCR 2 usando 10-12 ciclos de 94 °C durante 10 segundos, 68 °C durante 30 segundos y 72 °C durante

1,5 minutos. Los productos de PCR se analizaron usando electroforesis en gel de agarosa 2%.

Los productos de PCR se insertaron en pCR2.1 usando el kit de clonación de vector T/A (Invitrogen). Se sometieron *E. coli* transformadas a selección de ampicilina y azul/blanco. Se seleccionaron colonias blancas y se dispusieron en placas de 96 pocillos y se dejaron crecer en cultivo líquido durante una noche. Para identificar insertos, se realizó

5 amplificación por PCR en 1 µl de cultivo bacteriano usando las condiciones de PCR1 y NP1 y NP2 como cebadores. Los productos de PCR se analizaron usando electroforesis en gel de agarosa 2%.

Se almacenaron clones bacterianos en glicerol 20% en un formato de 96 pocillos. Se preparó ADN plasmídico, se secuenció y se sometió a búsquedas de homología de ácido nucleico de las bases de datos GenBank, dBest, y NCI-CGAP.

10 Análisis de expresión de RT-PCR

Pueden generarse ADNc de primera cadena de 1 µg de ARNm con estimulación de oligo (dT) 12-18 usando el sistema de Preamplificación Gibco-BRL Superscript. Se usó el protocolo del fabricante que incluía una incubación durante 50 minutos a 42 °C con transcriptasa inversa seguido de tratamiento con RNasa H a 37 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, el volumen puede aumentarse a 200 µl con agua antes de

15 normalización. Pueden obtenerse ADNc de primera cadena de 16 tejidos humanos normales diferentes de Clontech.

Se realizó normalización de los ADNc de primera cadena de múltiples tejidos usando los cebadores 5'atatgcgcgcgtcgtcgtcgacaa3' (SEC ID N°: 38) y 5'agccacacgcagctcattgtagaagg 3' (SEC ID N°: 39) para amplificar β-actina. Se amplificó ADNc de primera cadena (5 µl) en un volumen total de 50 µl que contenía cebadores 0,4 µM, dNTP 0,2 µM cada uno, tampón de PCR 1X (Clontech, Tris-HCl 10 mM, MgCl₂ 1,5 mM, KCl 50 mM, pH 8,3) y ADN

20 polimerasa Klentaq 1X (Clontech). Pueden retirarse cinco µl de la reacción de PCR a 18, 20 y 22 ciclos y usarse para electroforesis en gel de agarosa. Se realizó PCR usando un termociclador MJ Research en las siguientes condiciones: la desnaturalización inicial puede ser a 94 °C durante 15 segundos, seguido de 18, 20 y 22 ciclos de 94

°C durante 15 segundos, 65 °C durante 2 minutos, 72 °C durante 5 segundos. Se llevó a cabo una extensión final a

72 °C durante 2 minutos. Después de electroforesis en gel de agarosa, las intensidades de bandas en las bandas de

β-actina de 283 pb de múltiples tejidos se compararon por inspección visual. Se calculó que los factores de dilución

para los ADNc de primera cadena daban como resultado intensidades de banda de β-actina iguales en todos los

25 tejidos después de 22 ciclos de PCR. Pueden requerirse tres ciclos de normalización para conseguir intensidades de

banda iguales en todos los tejidos después de 22 ciclos de PCR.

Para determinar niveles de expresión del gen de 273P4B7, se analizaron 5 µl de ADNc de primera cadena normalizado por PCR usando 26 y 30 ciclos de amplificación. Puede conseguirse análisis de expresión

30 semicuantitativa comparando los productos de PCR en números de ciclos que proporcionan intensidades de banda

ligeras. Los cebadores usados para RT-PCR se enumeran a continuación:

273P4B7.1

5'- GCTAGTGCTCAGAATACCAGACTATGG - 3' (SEC ID N°: 40)

273P4B7.2

5'- CGCTTGACATAAAAAGTGCAGATCC - 3' (SEC ID N°: 41)

Se muestra un análisis de expresión de RT-PCR típico en la Figura 14(A) y 14(B). Se preparó ADNc de primera cadena a partir del grupo vital 1 (hígado, pulmón y riñón), grupo vital 2 (páncreas, colon y estómago), páncreas

40 normal, grupo de cáncer de ovario y grupo de cáncer de páncreas. Se realizó normalización por PCR usando

cebadores para actina y GAPDH. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30

ciclos de amplificación. Se detectó expresión de 273P4B7 en grupo de cáncer de ovario, grupo de cáncer de

páncreas, grupo vital 1, pero no en grupo vital 2 ni en páncreas normal.

Ejemplo 2: Clonación de longitud completa de 273P4B7

La secuencia de ADNc de SSH de 273P4B7 derivó de una sustracción consistente en tejidos normales negativos

45 para cáncer de pulmón. La secuencia de ADNc de SSH de 170 pb (Figura 1) se designó 273P4B7.

Se clonó 273P4B7 v.1 de 4194 pb de cáncer de pulmón, revelando una ORF de 1250 aminoácidos (Figura 2 y Figura 3). También se identificaron otras variantes de 273P4B7 y estas se enumeran en la Figura 2 y Figura 3.

273P4B7 v.1, v.3, v.7 y v.8 codifican proteínas idénticas de 1250 aminoácidos de longitud. 273P4B7 v.4, v.5 y v.6

50 difieren de 273P4B7 v.1 en un aminoácido como se muestra en la Figura 2. 273P4B7 v.2 es una variante de corte y

empalme de 273P4B7 v.1 y codifica una proteína de 1127 aminoácidos.

273P4B7 v.1 muestra el 99% sobre solamente 1106 aminoácidos con la proteína no nombrada AK074719. La secuencia de ácido nucleico de 273P4B7 v.1 se alinea con 99% de identidad con la posición de nucleótidos 159-4194, para ADNc FLJ31932 fis, clon NT2RP7006296, débilmente similar a PROTEÍNA DE REPARACIÓN DE

ESCISIÓN ERCC-6.

273P4B7 v.1 muestra 72% de identidad con la proteína de ratón BC004701 que se ha mostrado que es un miembro de la familia de superfamilia de helicasa de tipo DEAD. Los miembros de esta familia incluyen las helicasas de caja DEAD y DEAH. Las helicasas están implicadas en el desenrollamiento de ácidos nucleicos. Las helicasas de caja DEAD están implicadas en diversos aspectos del metabolismo de ARN, incluyendo transcripción nuclear, corte y empalme de pre ARNm, biogénesis de ribosomas, transporte nucleocitoplásmico, traducción, degradación de ARN y expresión de genes organulares.

Ejemplo 3: Mapeo cromosómico de 273P4B7

La localización cromosómica puede implicar genes en patogénesis de enfermedad. Están disponibles varios enfoques de mapeo de cromosomas incluyendo hibridación fluorescente *in situ* (FISH), paneles de híbrido de radiación (RH) ser humano/hámster (Walter y col., 1994; Nature Genetics 7: 22; Research Genetics, Huntsville AL), paneles de híbridos de células somáticas ser humano-roedor tales como los que están disponibles del Instituto Coriell (Camden, Nueva Jersey) y visores genómicos que utilizan homologías de BLAST para clones genómicos secuenciados y mapeados (NCBI, Bethesda, Maryland).

273P4B7 se mapea en el cromosoma Xq13.1 usando secuencia de 273P4B7 y la herramienta BLAST de NCBI localizada en Internet en (ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/page.cgi?F=HsBlasthtml&&ORG=Hs).

Ejemplo 4: Análisis de expresión de 273P4B7 en tejidos normales y muestras de ensayo de pacientes

El análisis de expresión por RT-PCR demostró que 273P4B7 se expresa fuertemente en muestras de ensayo de cáncer de pacientes (Figura 14). Se preparó ADNc de primera cadena a partir de tejidos normales (vejiga, cerebro, corazón, riñón, hígado, pulmón, próstata, bazo, músculo esquelético, testículo, páncreas, colon y estómago) y de grupos de muestras de ensayo de cáncer de pacientes (grupo de cáncer de páncreas, grupo de cáncer de vejiga, grupo de cáncer de riñón, grupo de cáncer de colon, grupo de cáncer de pulmón, grupo de cáncer de ovario, grupo de cáncer de mama, grupo de metástasis de cáncer, grupo de cáncer de páncreas, grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, metástasis de próstata a ganglio linfático, grupo de cáncer de hueso y melanoma, grupo de cáncer cervical, grupo de cáncer de linfoma, grupo de cáncer de estómago, grupo de cáncer de útero y grupo de multixenoinjerto). Se realizó normalización por PCR para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7 a 22, 26 y 30 ciclos de amplificación. En la Figura 14(A) se muestra una imagen del gel de agarosa de RT-PCR. En la Figura 14(A) se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphamager. Los resultados muestran fuerza de expresión de 273P4B7 en grupo de cáncer de próstata, grupo de cáncer de vejiga, grupo de cáncer de riñón, grupo de cáncer de colon, grupo de cáncer de pulmón, grupo de cáncer de ovario, grupo de cáncer de mama, grupo de metástasis de cáncer, grupo de cáncer de páncreas, grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, metástasis de próstata a ganglio linfático, grupo de cáncer de hueso y melanoma, grupo de cáncer cervical, grupo de cáncer de linfoma, grupo de cáncer de estómago, grupo de cáncer de útero y grupo de multixenoinjerto (grupo de xenoinjerto de cáncer de próstata, cáncer de riñón y cáncer de vejiga). En tejidos normales, 273P4B7 se expresa predominantemente en testículo y no en ningún otro tejido normal ensayado.

Se muestra expresión extensiva de 273P4B7 en tejidos normales en la Figura 15. Se exploraron dos transferencias de Northern de tejidos múltiples (Clontech) ambas con 2 µg de ARNm/carril con la secuencia de 273P4B7. Se indican los patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Los resultados muestran la expresión de un transcrito de 273P4B7 de aproximadamente 7 kb en testículo normal pero no en los otros tejidos normales ensayados.

Se muestra expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de páncreas, ovario y testículo en la Figura 16. Se extrajo ARN de páncreas normal (NP_a), ovario normal (NO), testículo normal (NT_e), muestra de ensayo de paciente con cáncer de páncreas (P₁), muestra de ensayo de paciente con cáncer de ovario (P₂, P₃, P₄) y muestra de ensayo de paciente con cáncer de testículo (P₅, P₆, P₇). Se exploró transferencia de Northern con 10 µg de ARN total/carril con secuencia de SSH de 273P4B7. Se indican los patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Se detectó transcrito de 273P4B7 en las muestras de ensayo de paciente, pero no en los tejidos normales.

La Figura 17 muestra expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical. En la Figura 17(A), se extrajo ARN total de muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical (T₁-T₇) y línea celular HeLa. Se exploró transferencia de Northern con 10 µg de ARN total/carril con secuencia de SSH de 273P4B7. Se indican los patrones de tamaño en kilobases (kb) en el lateral. Se detectó transcrito de 273P4B7 en todas las muestras de ensayo de paciente ensayadas así como en la línea celular HeLa. En la Figura 17(B) se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer cervical, cuello uterino normal y línea celular cervical HeLa. Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7 a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa, y los productos de PCR se cuantificaron usando el software Alphamager. La expresión se registró como ausente, baja, media o fuerte. Los resultados muestran la expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer cervical ensayados.

Se muestra expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de vejiga en la figura 18. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de vejiga, vejiga normal (N) y líneas celulares de cáncer de vejiga (UM-UC-3, TCCSUP, J82). Se realizó normalización por

PCR usando cebadores para actina. Se analizó PCR semicuantitativa usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Las muestras se procesaron en un gel de agarosa (Figura 18(A)) y los productos de PCR se cuantificaron usando el software Alphasizer (Figura 18(B)). Se registró expresión como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer de vejiga ensayados, pero no en los tejidos de vejiga normal.

Se muestra expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de colon en la figura 19. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de colon, colon normal y líneas celulares de cáncer de colon (LoVo, CaCo-2, SK-CO1, Colo205 y T284). Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Se procesaron muestras en un gel de agarosa y se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer. Se registró la expresión como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran expresión de 273P4B7 en la mayoría de los tejidos de cáncer de colon ensayados, pero no en los tejidos de colon normal. También se detectó expresión en las líneas celulares LoVo, CaCo-2, SK-CO1 Colo205, pero no en la línea celular T284.

La Figura 20 muestra expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de ovario. Se preparó ADNc de primera cadena a partir de un panel de muestras de ensayo de paciente con cáncer de ovario, ovario normal y líneas celulares de cáncer de ovario (OV-1063, PA-1, SW626). Se realizó normalización por PCR usando cebadores para actina. Se realizó PCR semicuantitativa, usando cebadores para 273P4B7, a 26 y 30 ciclos de amplificación. Se procesaron muestras en un gel de agarosa y se cuantificaron productos de PCR usando el software Alphasizer. La expresión se registró como ausente, baja, media o alta. Los resultados muestran expresión de 273P4B7 en la mayoría de tejidos de cáncer de ovario ensayados, así como en las líneas celulares, pero no en ovario normal.

La expresión restringida de 273P4B7 en tejidos normales y la expresión detectada en muestras de ensayo de paciente con cáncer sugiere que 273P4B7 es una diana terapéutica y un marcador de diagnóstico para cánceres humanos.

Ejemplo 5: Variantes de transcrito de 273P4B7

Como se usa en el presente documento, el término variante comprende variantes de transcrito y Polimorfismos de un único nucleótido (SNP). Las variantes de transcrito son variantes de ARNm maduro del mismo gen que surgen por transcripción alternativa o corte y empalme alternativo. Los transcritos alternativos son transcritos del mismo gen pero inician la transcripción en diferentes puntos. Las variantes de corte y empalme son variantes de ARNm cortadas y empalmadas de forma diferente a partir del mismo transcrito. En eucariotas, cuando se transcribe un gen de múltiples exones a partir de ADN genómico, el ARN inicial se corta y empalma para producir ARNm funcional, que tiene solamente exones y se usa para traducción a una secuencia de aminoácidos. En consecuencia, un gen dado puede tener de cero a muchos transcritos alternativos y cada transcrito puede tener de cero a muchas variantes de corte y empalme. Cada variante de transcrito tiene una composición exónica única y puede tener diferentes partes codificantes y/o no codificantes (extremos 5' o 3'), del transcrito original. Las variantes de transcrito pueden codificar las mismas, similares o diferentes proteínas con la misma función o una similar o pueden codificar proteínas con diferentes funciones, y pueden expresarse en el mismo tejido a la vez, en diferentes tejidos a la vez, en el mismo tejido en diferentes momentos o en diferentes tejidos en diferentes momentos. Las proteínas codificadas por variantes de transcrito pueden tener localizaciones subcelulares o extracelulares similares o diferentes, por ejemplo, secretada frente a intracelular.

Se identifican variantes de transcrito por una diversidad de procedimientos aceptados en la técnica. Por ejemplo, se identifican transcritos alternativos y variantes de corte y empalme por experimentos de clonación de longitud completa o mediante el uso de transcrito de longitud completa y secuencias EST. En primer lugar, todas las EST humanas se agruparon en grupos que muestran identidad directa o indirecta entre sí. En segundo lugar, las EST en el mismo grupo se agruparon adicionalmente en subgrupos y se ensamblaron en una secuencia consenso. La secuencia génica original se compara con la secuencia o las secuencias consenso u otras secuencias de longitud completa. Cada secuencia consenso es una variante de corte y empalme potencial para ese gen. Incluso cuando se identifica una variante que aún no es un clon de longitud completa, esa parte de la variante es muy útil como una herramienta de investigación, por ejemplo, para generación de antígenos y para clonación adicional de variante de corte y empalme de longitud completa, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Además, están disponibles programas informáticos para los expertos en la materia que identifican variantes de transcrito basándose en secuencias genómicas. Los programas de identificación de variantes de transcrito basada en genoma incluyen FgenesH (A. Salamov y V. Solovyev, "Ab initio gene finding in Drosophila genomic DNA," Genome Research. Abril de 2000; 10(4): 516-22); Grail (URL compbio.oxl.gov/Grail-bin/EmptyGrailForm) y GenScan (URL genes.mit.edu/GENSCAN.html). Para un análisis general de protocolos de identificación de variantes de corte y empalme véase, por ejemplo, Southan, C., A genomic perspective on human proteases, FEBS Lett. 8 Jun 2001; 498(2-3): 214-8; de Souza, S. J., y col., Identification of human chromosome 22 transcribed sequences with ORF expressed sequence tags, Proc. Natl. Acad. Sci USA. 7 Nov 2000; 97(23): 12690-3.

Para confirmar adicionalmente los parámetros de una variante de transcrito, están disponibles una diversidad de técnicas en la materia, tales como clonación de longitud completa, validación proteómica, validación basada en PCR y validación de RACE 5', etc. (véase, por ejemplo, Validación Proteómica: Brennan, S. O., y col., Albumin banks peninsula: a new termination variant characterized by electrospray mass spectrometry, *Biochem Biophys Acta*. 17 Ago 1999; 1433(1-2): 321-6; Ferranti P, y col., Differential splicing of pre-messenger RNA produces multiple forms of mature caprine alpha(s1)-casein, *Eur J Biochem*. 1 Oct 1997; 249(1): 1-7. Para validación basada en PCR: Wellmann S, y col., Specific reverse transcription-PCR quantification of vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants by LightCycler technology, *Clin Chem*. Abr 2001; 47(4): 654-60; Jia, H. P., y col., Discovery of new human beta-defensins using a genomics-based approach, *Gene*. 24 Ene 2001; 263(1-2): 211-8. Para variación basada en PCR y de RACE 5': Brigle, K. E., y col., Organization of the murine reduced folate carrier gene and identification of variant splice forms, *Biochem Biophys Acta*. 7 Ago 1997; 1353(2): 191-8).

Se conoce en la técnica que las regiones genómicas se modulan en cánceres. Cuando la región genómica en la que se mapea un gen se modula en un cáncer particular, los transcritos alternativos o variantes de corte y empalme del gen también se modulan. Se desvela en el presente documento que 273P4B7 tiene un perfil de expresión particular relacionado con cáncer (véase, por ejemplo, Tabla 1). También están implicados transcritos alternativos y variantes de corte y empalme de 273P4B7 en cánceres en el mismo o diferentes tejidos, actuando de este modo como marcadores/antígenos asociados con tumor.

Usando el gen de longitud completa y secuencias EST, se identificaron cuatro variantes de transcrito adicionales, designadas 273P4B7 v.2, v.9 y v.10. Los límites de los exones en el transcrito original, 273P4B7 v.1, se muestran en la Tabla LI. Las estructuras de las variantes de transcrito se muestran en la Figura 10. La variante 273P4B7 v.2 añadió 22 bases al extremo 5' del exón 1 y un exón adicional en el primer intrón de la variante v.1. Las variantes v.9 y v.10 fueron más cortas y coincidieron con parte del último exón de v.1, con algunos pares de bases diferentes.

Las Tablas LII(a)-(d) a LV(a)-(c) se exponen variante por variante. Las tablas LII(a)-(d) muestran secuencias de nucleótidos de las variantes de transcrito. Las tablas LIII(a)-(d) muestran el alineamiento de la variante de transcrito con secuencia de ácido nucleico de 273P4B7 v.1. La Tabla LIV(a)-(d) expone la traducción de aminoácidos de la variante de transcrito para la orientación de fase de lectura identificada. La Tabla LV(a)-(d) presenta alineamientos de la secuencia de aminoácidos codificada por la variante de corte y empalme con la de 273P4B7 v.1.

Ejemplo 6: Polimorfismos de un único nucleótido de 273P4B7

Un Polimorfismo de un único nucleótido (SNP) es una variación de un par de bases en una secuencia de nucleótidos en una localización específica. En cualquier punto dado del genoma, hay cuatro pares de bases de nucleótidos posibles: A/T, C/G, G/C y T/A. El genotipo se refiere a la secuencia de pares de bases específica de una o más localizaciones en el genoma de un individuo. Haplotipo se refiere a la secuencia de pares de bases de más de una localización en la misma molécula de ADN (o en el mismo cromosoma en organismos superiores), con frecuencia en el contexto de un gen o en el contexto de varios genes unidos estrechamente. El SNP que se produce en un ADNc se denomina SNPc. Este SNPc puede cambiar aminoácidos de la proteína codificada por el gen y de este modo cambiar las funciones de la proteína. Algunos SNP provocan enfermedades hereditarias; otros contribuyen a variaciones cuantitativas en el fenotipo y reacciones a factores ambientales incluyendo dieta y fármacos entre individuos. Por lo tanto, SNP y/o combinaciones de alelos (llamados haplotipos) tienen muchas aplicaciones, incluyendo diagnóstico de enfermedades hereditarias, determinación de reacciones farmacológicas y dosificación, identificación de genes responsables de enfermedades y análisis de la relación genética entre individuos (P. Nowotny, J. M. Kwon y A. M. Goate, "SNP analysis to dissect human traits," *Curr. Opin. Neurobiol.* Oct 2001; 11 (5): 637-641; M. Pirmohamed y B. K. Park, "Genetic susceptibility to adverse drug reactions," *Trends Pharmacol. Sci.* Jun 2001; 22(6): 298-305; J. H. Riley, C. J. Allan, E. Lai y A. Roses, "The use of single nucleotide polymorphisms in the isolation of common disease genes," *Pharmacogenomics*. Feb 2000; 1(1): 39-47; R. Judson, J. C. Stephens y A. Windemuth, "The predictive power of haplotypes in clinical response," *Pharmacogenomics*, Feb 2000; 1(1): 15-26).

Los SNP se identifican por una diversidad de procedimientos aceptados en la técnica (P. Bean, "The promising voyage of SNP target discovery," *Am Clin. Lab.* Oct-Nov 2001; 20(9): 18-20; K. M. Weiss, "In search of human variation," *Genome Res.* Jul 1998; 8(7): 691-697; M. M. She, "Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies," *Clin. Chem.* Feb 2001; 47(2): 164-172). Por ejemplo, pueden identificarse SNP por secuenciación de fragmentos de ADN que muestran polimorfismo por procedimientos basados en gel tales como polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP) y electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante (DGGE). También pueden descubrirse por secuenciación directa de muestras de ADN agrupadas de diferentes individuos o por comparación de secuencias de diferentes muestras de ADN. Con la rápida acumulación de datos de secuencias en bases de datos públicas y privadas, se pueden descubrir SNP comparando secuencias usando programas informáticos (Z. Gu, L. Hillier y P. Y. Kwok, "Single nucleotide polymorphism hunting in cyberspace," *Hum Mutat* 1998; 12(4): 221-225). Los SNP pueden verificarse y puede determinarse el genotipo o haplotipo de un individuo por una diversidad de procedimientos incluyendo secuenciación directa y micromatrices de alto rendimiento (P. Y. Kwok, "Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms," *Annul. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2: 235-258; M. Kokoris, K. Dix, K. Moynihan, J. Mathis, B. Erwin, P. Grass, B. Hines y A. Duesterhoeft, "High-throughput SNP genotyping with the Masscode system," *Mol. Diagn.* Dic 2000; 5(4): 329-340).

Usando los procedimientos descritos anteriormente, se identificaron seis SNP en el transcrito, 273P4B7 v.1, como se muestra en la Tabla LVI. Los transcritos o proteínas con alelo alternativo se designaron variante 273P4B7 v.3 a v.8, como se muestra en la Tabla LVI y Figura 12. Estos alelos del SNP, aunque se muestran aquí por separado, pueden aparecer en diferentes combinaciones (haplotipos) y en una cualquiera de las variantes de transcrito (tales como 273P4B7 v.2, como se enumera en la tabla LVI) que contenga el sitio de SNP, como se expone en las Figuras 11 y 12.

Ejemplo 7: Producción de 273P4B7 recombinante en sistemas procariotas

Para expresar 273P4B7 recombinante y variantes de 273P4B7 en células procariotas, se clona la 273P4B7 de longitud completa o parcial y secuencias de ADNc de variantes de 273P4B7 en uno cualquiera de una diversidad de vectores de expresión conocidos en la técnica. Se expresa una o más de las siguientes regiones de variantes de 273P4B7: la secuencia de longitud completa presentada en las Figuras 2 y 3, o cualesquiera 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más aminoácidos contiguos de 273P4B7, variantes o análogos de la misma.

A. Construcciones de transcripción y traducción *in vitro*

pCRII: Para generar sondas de ARN sentido y antisentido de 273P4B7 para investigaciones *in situ* de ARN, se generan construcciones de pCRII (Invitrogen, Carlsbad CA) que codifican todo o fragmentos del ADNc de 273P4B7. El vector pCRII tiene promotores Sp6 y T7 que flanquean el inserto para conducir la transcripción de ARN de 273P4B7 para su uso como sondas en experimentos de hibridación *in situ* de ARN. Estas sondas se usan para analizar la expresión en células y tejidos de 273P4B7 al nivel de ARN. El ARN de 273P4B7 transcrito que representa la región codificante de aminoácidos de ADNc del gen de 273P4B7 se usa en sistemas de traducción *in vitro* tales como el Sistema de Reticulolisado Acoplado a TnT™ (Promega, Corp., Madison, WI) para sintetizar proteína 273P4B7.

B. Construcciones bacterianas:

Construcciones de pGEX: Para generar proteínas 273P4B7 recombinantes en bacterias que se fusionan con la proteína de Glutación S-transferasa (GST), toda o partes de la secuencia codificante de proteína de ADNc de 273P4B7 se clonan en la familia pGEX de vectores de fusión de GST (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estas construcciones permiten la expresión controlada de secuencias de proteína 273P4B7 recombinante con GST fusionada en el extremo amino terminal y un epítipo de seis histidinas (His 6X) en el extremo carboxilo terminal. Los marcadores de GST y His 6X permiten purificación de la proteína de fusión recombinante a partir de bacterias inducidas con la matriz de afinidad apropiada y permiten el reconocimiento de la proteína de fusión con anticuerpos anti-GST y anti-His. El marcado de His 6X se genera añadiendo 6 codones de histidina al cebador de clonación en el extremo 3', por ejemplo, de la fase abierta de lectura (ORF). Puede emplearse un sitio de escisión proteolítica, tal como el sitio de reconocimiento de PreScission™ en pGEX-6P-1, de modo que permita escisión del marcador de GST de la proteína relacionada con 273P4B7. El gen de resistencia a ampicilina y origen de pBR322 permiten selección y mantenimiento de los plásmidos pGEX en *E. coli*.

Construcciones de pMAL: Para generar, en bacterias, proteínas 273P4B7 recombinantes que se fusionan con proteína de unión a maltosa (MBP), toda o partes de la secuencia codificante de proteína de ADNc de 273P4B7 se fusionan con el gen de MBP por clonación en vectores pMAL-c2X y pMAL-p2X (New England Biolabs, Beverly, MA). Estas construcciones permiten la expresión controlada de secuencias de proteína 273P4B7 recombinante con MBP fusionada en el extremo amino terminal y un marcador epítipo de His 6X en el extremo carboxilo terminal. Los marcadores de MBP y His 6X permiten purificación de la proteína recombinante a partir de bacterias inducidas con la matriz de afinidad apropiada y permiten el reconocimiento de la proteína de fusión con anticuerpos anti-MBP y anti-His. El marcado epítipo de His 6X se genera añadiendo 6 codones de histidina al cebador de clonación 3'. Un sitio de reconocimiento de factor Xa permite escisión del marcador pMAL de 273P4B7. Los vectores pMAL-c2X y pMAL-p2X se optimizan para expresar la proteína recombinante en el citoplasma o periplasma respectivamente. La expresión en el periplasma potencia el plegamiento de proteínas con enlaces disulfuro.

Construcciones de pET: Para expresar 273P4B7 en células bacterianas, toda o partes de la secuencia codificante de proteína de ADNc de 273P4B7 se clonan en la familia pET de vectores (Novagen, Madison, WI). Estos vectores permiten expresión estrechamente controlada de proteína 273P4B7 recombinante en bacterias con y sin fusión con proteínas que potencian la solubilidad, tales como NusA y tioredoxina (Trx) y marcadores epítipos, tales como His 6X y S-Tag™ que ayudan a la purificación y detección de la proteína recombinante. Por ejemplo, se realizan construcciones utilizando sistema de fusión de pET NusA 43.1 de modo que las regiones de la proteína 273P4B7 se expresen como fusiones amino terminales con NusA.

C. Construcciones de levadura:

Construcciones de pESC: Para expresar 273P4B7 en la especie de levadura *Saccharomyces cerevisiae* para generación de proteína recombinante y estudios funcionales, toda o partes de la secuencia codificante de proteína de ADNc de 273P4B7 se clonan en la familia pESC de vectores cada uno de los cuales contiene 1 de 4 marcadores seleccionables, HIS3, TRP1, LEU2 y URA3 (Stratagene, La Jolla, CA). Estos vectores permiten la expresión

controlada a partir del mismo plásmido de hasta dos genes diferentes o secuencias clonadas que contienen marcadores epitópicos Flag™ o Myc en la misma célula de levadura. Este sistema es útil para confirmar interacciones proteína-proteína de 273P4B7. Además, la expresión en levadura produce modificaciones postraduccionales similares, tales como glicosilaciones y fosforilaciones que se encuentran cuando se expresan en células eucariotas.

Construcciones de pESP: Para expresar 273P4B7 en la especie de levadura *Saccharomyces pombe*, toda o partes de la secuencia codificante de proteína de ADNc de 273P4B7 se clonan en la familia pESP de vectores. Estos vectores permiten alto nivel controlado de expresión de una secuencia de proteína 273P4B7 que se fusiona en el extremo aminoterminal o en el extremo carboxilo terminal de GST que ayuda a la purificación de la proteína recombinante. Un marcador epitópico Flag™ permite la detección de la proteína recombinante con anticuerpo anti-Flag™.

Ejemplo 8: Producción de 273P4B7 recombinante en sistemas eucariotas superiores

A. Construcciones de mamífero:

Para expresar 273P4B7 recombinante en células eucariotas, la secuencia de ADNc de 273P4B7 de longitud completa o parcial se clonaron en uno cualquiera de una diversidad de vectores de expresión conocidos en la técnica. Una o más de las siguientes regiones de 273P4B7 se expresó en estas construcciones, aminoácidos 1 a 1250 o cualesquiera 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más aminoácidos contiguos de 273P4B7 v.1, v.4, v.5 y v.6; aminoácidos 1 a 1127 de v.2 o cualesquiera 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más aminoácidos contiguos de variantes de 273P4B7, o análogos de las mismas.

Las construcciones pueden usarse para transfectar una cualquiera de una amplia diversidad de células de mamíferos tales como células 293T. Los lisados de células 293T transfectadas pueden explorarse con el suero policlonal anti-273P4B7, descrito en el presente documento.

Construcciones de pcDNA4/HisMax: Para expresar 273P4B7 en células de mamífero, se clona una ORF de 273P4B7, o partes de la misma, de 273P4B7 en pcDNA4/HisMax Versión A (Invitrogen, Carlsbad, CA). La expresión proteica se conduce desde el promotor de citomegalovirus (CMV) y el potenciador de traducción SP16. La proteína recombinante tiene epitopos Xpress™ y seis histidinas (His 6X) fusionados con el extremo amino terminal. El vector pcDNA4/HisMax también contiene la señal de poliadenilación de hormona del crecimiento bovina (BGH) y secuencia de terminación de la transcripción para potenciar la estabilidad de ARNm junto con el origen de SV40 para replicación episomal y rescate de vector sencillo en líneas celulares que expresan el antígeno T grande. El gen de resistencia a Zeocina posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína y el gen de resistencia a ampicilina y el origen de ColE1 permite selección y mantenimiento del plásmido en *E. coli*.

Construcciones de pcDNA3.1/MycHis: Para expresar 273P4B7 en células de mamífero, se clonó ORF 273P4B7, o partes de la misma, de 273P4B7 con un sitio de inicio de la traducción Kozak consenso en pcDNA3.1/MycHis Versión A (Invitrogen, Carlsbad, CA). La expresión proteica se conduce desde el promotor de citomegalovirus (CMV). Las proteínas recombinantes tienen el epítipo myc y epítipo His 6X fusionados con el extremo carboxilo terminal. El vector pcDNA3.1/MycHis también contiene la señal de poliadenilación de hormona del crecimiento bovina (BGH) y secuencia de terminación de la transcripción para potenciar la estabilidad del ARNm, junto con el origen de SV40 para replicación episomal y rescate de vector sencillo en líneas celulares que expresan el antígeno T grande. Puede usarse el gen de resistencia a Neomicina, porque posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína y el gen de resistencia a ampicilina y el origen de ColE1 permite la selección y el mantenimiento del plásmido en *E. coli*.

Construcción pcDNA3.1/CT-GFP-TOPO: Para expresar 273P4B7 en células de mamífero, y permitir la detección de las proteínas recombinantes usando fluorescencia, se clona una ORF de 273P4B7, o partes de la misma, con un sitio de inicio de la traducción de Kozak consenso en pcDNA3.1/CT-GFP-TOPO (Invitrogen, CA). La expresión proteica se conduce desde el promotor de citomegalovirus (CMV). Las proteínas recombinantes tienen la proteína verde fluorescente (GFP) fusionada con el extremo carboxilo terminal que facilita la detección no invasiva, *in vivo* y estudios de biología celular. El vector pcDNA3.1 CT GFP-TOPO también contiene la señal de poliadenilación de hormona del crecimiento bovina (BGH) y secuencia de terminación de la transcripción para potenciar la estabilidad del ARNm junto con el origen de SV40 para replicación episomal y rescate de vector sencillo en líneas celulares que expresan el antígeno T grande. El gen de resistencia a Neomicina posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína, y el gen de resistencia a ampicilina y origen de ColE1 permite la selección y el mantenimiento del plásmido en *E. coli*. Se realizan construcciones adicionales con una fusión de GFP amino terminal en pcDNA3.1/NT-GFP-TOPO que abarca la longitud completa de una proteína 273P4B7.

PAPtag: Una ORF de 273P4B7, o partes de la misma, se clona en PAPtag-5 (GenHunter Corp. Nashville, TN). Esta construcción genera una fusión de fosfatasa alcalina en el extremo carboxilo terminal de una proteína 273P4B7 fusionando a la vez la secuencia señal de IgGκ con el extremo amino terminal. También se generan construcciones en las que se fusiona fosfatasa alcalina con una secuencia señal de IgGκ amino terminal con el extremo amino

terminal de una proteína 273P4B7. Las proteínas 273P4B7 recombinantes resultantes se optimizan para secreción al medio de células de mamífero transfectadas y pueden usarse para identificar proteínas tales como ligandos o receptores que interaccionan con proteínas 273P4B7. La expresión proteica se conduce desde el promotor de CMV y las proteínas recombinantes también contienen epítomos myc y His 6X fusionados en el extremo carboxilo terminal que facilitan la detección y purificación. El gen de resistencia a Zeocina presente en el vector posibilita selección de células de mamífero que expresan la proteína recombinante y el gen de resistencia a ampicilina permite la selección del plásmido en *E. coli*.

pTag5: Una ORF de 273P4B7, o partes de la misma, se clona en pTag-5. Este vector es similar a pAPtag pero sin la fusión con fosfatasa alcalina. Esta construcción genera proteína 273P4B7 con una secuencia señal de IgGκ amino terminal y marcadores epítomícos myc y His 6X en el extremo carboxilo terminal que facilitan la detección y purificación de afinidad. La proteína 273P4B7 recombinante resultante se optimiza para secreción al medio de células de mamífero transfectadas y se usa como inmunógeno o ligando para identificar proteínas tales como ligandos o receptores que interaccionan con las proteínas 273P4B7. La expresión proteica se conduce desde el promotor de CMV. El gen de resistencia a Zeocina presente en el vector posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína, y el gen de resistencia a ampicilina permite la selección del plásmido en *E. coli*.

PsecFc: Una ORF de 273P4B7, o partes de la misma, también se clona en psecFc. El vector psecFc se ensambló clonando el Fc de inmunoglobulina G1 humana (IgG) (regiones bisagra, CH2, CH3) en pSecTag2 (Invitrogen, California). Esta construcción genera una fusión de Fc de IgG1 en el extremo carboxilo terminal de las proteínas 273P4B7, fusionando a la vez la secuencia señal de IgGκ con el extremo N terminal. También se usan fusiones de 273P4B7 que utilizan la región Fc de IgG1 murina. Las proteínas 273P4B7 recombinantes resultantes se optimizan para secreción al medio de células de mamífero transfectadas, y pueden usarse como inmunógenos o para identificar proteínas tales como ligandos o receptores que interaccionan con proteínas 273P4B7. La expresión proteica se conduce desde el promotor de CMV. El gen de resistencia a higromicina presente en el vector posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína recombinante, y el gen de resistencia a ampicilina permite la selección del plásmido en *E. coli*.

Construcciones de pSRα: Para generar líneas celulares de mamífero que expresen 273P4B7 de forma constitutiva, se clonó ORF de 273P4B7, o partes de la misma, de 273P4B7 en construcciones de pSRα. Se generaron retrovirus anfitrópicos y ecotrópicos por transfección de construcciones de pSRα en la línea de empaquetamiento 293T-10A1 o cotransfección de pSRα y un plásmido auxiliar (que contiene secuencias de empaquetamiento suprimidas) en las células 293, respectivamente. El retrovirus se usa para infectar una diversidad de líneas celulares de mamífero, dando como resultado la integración del gen clonado, 273P4B7, en las líneas celulares huésped. La expresión proteica se conduce desde una repetición terminal larga (LTR). El gen de resistencia a Neomicina presente en el vector posibilita la selección de células de mamífero que expresan la proteína, y el gen de resistencia a ampicilina y origen de ColE1 permiten la selección y el mantenimiento del plásmido en *E. coli*. Los vectores retrovirales pueden usarse a continuación para infección y generación de diversas líneas celulares usando, por ejemplo, células PC3, NIH 3T3, TsuPr1, 293 o rat-1.

Se realizaron construcciones de pSRα adicionales que fusionan un marcador epítomíco tal como el marcador FLAG™ con el extremo carboxilo terminal de secuencias de 273P4B7 para permitir la detección usando anticuerpos anti-Flag. Por ejemplo, la secuencia de FLAG™ 5' gat tac aag gat gac gac gat aag 3' (SEC ID N°: 42) se añade a cebador de clonación en el extremo 3' de la ORF. Se realizan construcciones de pSRα adicionales para producir proteínas de fusión de myc/His 6X y GFP tanto amino terminal como carboxilo terminal de las proteínas 273P4B7 de longitud completa.

Vectores virales adicionales: Se realizan construcciones adicionales para suministro y expresión de 273P4B7 mediado por virus. Se consigue alto título de virus que conduce a alto nivel de expresión de 273P4B7 en sistemas de suministro viral tales como vectores adenovirales y vectores de amplicón de herpes. Se amplifican secuencias codificantes de 273P4B7 o fragmentos de las mismas por PCR y se subclonan en el vector lanzadera AdEasy (Stratagene). Se realiza recombinación y empaquetamiento de virus de acuerdo con las instrucciones del fabricante para generar vectores adenovirales. Como alternativa, se clonan secuencias codificantes de 273P4B7 o fragmentos de las mismas en el vector de VHS-1 (Imgenex) para generar vectores virales de herpes. Los vectores virales se usan a continuación para infección de diversas líneas celulares tales como células PC3, NIH 3T3, 293 o rat-1.

Sistemas de expresión regulada: Para controlar la expresión de 273P4B7 en células de mamífero, se clonan secuencias codificantes de 273P4B7, o partes de las mismas, en sistemas de expresión de mamífero regulados tales como el Sistema T-Rex (Invitrogen), el Sistema GeneSwitch (Invitrogen) y el Sistema de Ecdisona estrechamente regulado (Stratagene). Estos sistemas permiten el estudio de los efectos dependientes de concentración y tiempo de 273P4B7 recombinante. Estos vectores se usan a continuación para controlar la expresión de 273P4B7 en diversas líneas celulares tales como células PC3, NIH 3T3, 293 o rat-1.

B. Sistemas de expresión de baculovirus

Para generar proteínas 273P4B7 recombinantes en un sistema de expresión de baculovirus, se clona ORF de 273P4B7, o partes de la misma, en el vector de transferencia de baculovirus pBlueBac 4.5 (Invitrogen), que

proporciona un marcador His en el extremo N terminal. Específicamente, pBlueBac-273P4B7 se cotransfecta con plásmido auxiliar pBac-N-Blue (Invitrogen) en células de insecto SF9 (*Spodoptera frugiperda*) para generar baculovirus recombinante (véase manual de instrucciones de Invitrogen para detalles). Después se recoge el baculovirus del sobrenadante celular y se purifica por ensayo en placas.

- 5 Se genera después proteína 273P4B7 recombinante por infección de células de insecto HighFive (Invitrogen) con baculovirus purificado. Puede detectarse proteína 273P4B7 recombinante usando anticuerpos anti-273P4B7 o anti marcador His. Puede purificarse proteína 273P4B7 y usarse en diversos ensayos basados en células o como inmunógeno para generar anticuerpos policlonales y monoclonales específicos para 273P4B7.

Ejemplo 9: Perfiles de antigenicidad y estructura secundaria

- 10 La Figura 5, Figura 6, Figura 7, Figura 8 y Figura 9 representan gráficamente cinco perfiles de aminoácidos de 273P4B7 variante 1, estando disponible cada evaluación accediendo al sitio web de ProtScale localizado en Internet en (www.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl) en el servidor de biología molecular ExPasy.

- 15 Estos perfiles: Figura 5, Hidrofilia (Hopp T. P., Woods K. R., 1981. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 3824-3828); Figura 6, Hidropático, (Kyte J., Doolittle R. F., 1982. J. Mol. Biol. 157: 105-132); Figura 7, Porcentaje de Restos Accesibles (Janin J., 1979 Nature 277: 491-492); Figura 8, Flexibilidad Media (Bhaskaran R., y Ponnuswamy P. K., 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255); Figura 9, giro Beta (Deleage, G., Roux B. 1987 Protein Engineering 1: 289-294); y opcionalmente otros disponibles en la técnica, tales como en el sitio web de ProtScale, se usaron para identificar regiones antigénicas de cada una de las proteínas variantes de 273P4B7. Cada uno de los perfiles de aminoácidos anteriores de variantes de 273P4B7 se generaron usando los siguientes parámetros ProtScale para análisis: 1) Un tamaño de ventana de 9; 2) 100% de peso de los bordes de la ventana en comparación con el centro de la ventana; y 3) valores de perfil de aminoácidos normalizados para quedar entre 0 y 1.

- 25 Se usaron los perfiles de Hidrofilia (Figura 5), Hidropático (Figura 6) y Porcentaje de Restos Accesibles (Figura 7) para determinar tramos de aminoácidos hidrófilos (es decir, valores mayores de 0,5 en el perfil de Hidrofilia y Porcentaje de Restos Accesibles y valores menores de 0,5 en el perfil Hidropático). Tales regiones probablemente se exponen al ambiente acuoso, están presentes en la superficie de la proteína, y por lo tanto disponibles para reconocimiento inmune, tal como por anticuerpos.

- 30 Los perfiles de Flexibilidad Media (Figura 8) y giro Beta (Figura 9) determinan tramos de aminoácidos (es decir, valores mayores de 0,5 en el perfil de giro Beta y el perfil de Flexibilidad Media) que no están restringidos en estructuras secundarias tales como láminas beta y hélices alfa. Tales regiones también están más probablemente expuestas en la proteína y por lo tanto accesibles a reconocimiento inmune, tal como por anticuerpos.

- 35 Se usan secuencias antigénicas de las proteínas variantes de 273P4B7 indicadas, por ejemplo, por los perfiles expuestos en la Figura 5, Figura 6, Figura 7, Figura 8 y/o Figura 9 para preparar inmunógenos, péptidos o ácidos nucleicos que los codifican, para generar anticuerpos terapéuticos y de diagnóstico anti-273P4B7. El inmunógeno puede ser cualesquiera 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más de 50 aminoácidos contiguos, o los ácidos nucleicos correspondientes que los codifican, de las variantes de proteína 273P4B7 enumeradas en las Figuras 2 y 3. En particular, los inmunógenos peptídicos de la invención pueden comprender una región peptídica de al menos 5 aminoácidos de las Figuras 2 y 3 en cualquier incremento de número entero que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor mayor de 0,5 en los perfiles de Hidrofilia de la Figura 5; una región peptídica de al menos 5 aminoácidos de las Figuras 2 y 3 en cualquier incremento de número entero que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor menor de 0,5 en el perfil Hidropático de la Figura 6; una región peptídica de al menos 5 aminoácidos de las Figuras 2 y 3 en cualquier incremento de número entero que incluye una posición de aminoácido que tenga un valor mayor de 0,5 en los perfiles de Porcentaje de Restos Accesibles de la Figura 7; una región peptídica de al menos 5 aminoácidos de las Figuras 2 y 3 en cualquier incremento de número entero que incluye la posición de aminoácido que tiene un valor mayor de 0,5 en los perfiles de Flexibilidad Media en la Figura 8; y una región peptídica de al menos 5 aminoácidos de las Figuras 2 y 3 en cualquier incremento de número entero que incluye una posición de aminoácido que tiene un valor mayor de 0,5 en el perfil de giro Beta de la Figura 9. Los inmunógenos peptídicos de la invención también pueden comprender ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anteriores.

- 50 Todos los inmunógenos de la invención, péptido o ácido nucleico, pueden realizarse en forma de dosis unitaria humana, o estar comprendidos por una composición que incluye un excipiente farmacéutico compatible con la fisiología humana.

- 55 La estructura secundaria de la variante 1 de proteína 273P4B7, concretamente la localización y presencia predicha de hélices alfa, hebras extendidas y bucles aleatorios, se predice a partir de la secuencia de aminoácidos primaria usando el Procedimiento de Red Neural Jerárquica-HNN (NPS@: Network Protein Sequence Analysis TIBS Marzo de 2000 Vol. 25, N° 3 [291]: 147-150 Combet C, Blanchet C, Geourjon C. y Deléage G., http://pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_nn.html), al que se accede desde el servidor de biología molecular ExPasy localizado en Internet en (www.expasy.ch/tools/). El análisis indica que la variante 1 de 273P4B7 está compuesta de 41,60% de hélice alfa, 11,12% de hebra extendida y 47,28% de hebra aleatoria (Figura 13A).

El análisis de la presencia potencial de dominios transmembrana en la proteína variante 1 de 273P4B7 se llevó a cabo usando una diversidad de algoritmos de predicción de transmembrana a los que se accede desde el servidor de biología molecular ExPasy localizado en Internet en (www.expasy.ch/tools/). Se muestran gráficamente en la Figura 13B y Figura 13C los resultados de análisis de variante 1 usando el programa TMpred (Figura 13B) y programa TMHMM (Figura 13C). El programa TMpred predice la presencia de 2 dominios transmembrana, mientras que el programa TMHMM no predice dominios transmembrana. Tomados junto con análisis que emplea otros programas resumidos en la Tabla VI y Tabla L, los datos sugieren que 273P4B7 es más probablemente una proteína soluble.

Ejemplo 10: Identificación de epítomos candidatos de CTL que portan motivo y supermotivo de HLA

Este ejemplo ilustra la identificación y confirmación de epítomos que portan supermotivo y motivo. El cálculo de cobertura de población se realiza usando la estrategia descrita posteriormente.

Búsquedas informáticas y algoritmos para identificación de epítomos que portan motivo y/o supermotivo

Se realizan búsquedas informáticas con respecto a epítomos que porta supermotivos o motivos de HLA de Clase I o Clase II como sigue. Todas las secuencias proteicas de 273P4B7 traducidas se analizan usando un programa de software de búsqueda de cadena de texto para identificar secuencias peptídicas potenciales que contienen motivos de unión a HLA apropiados; tales programas se producen fácilmente de acuerdo con información en la técnica a la vista de divulgaciones de motivo/supermotivo conocidas. Además, tales cálculos pueden realizarse mentalmente.

Las secuencias de supermotivo de A2-, A3-, y DR identificadas se puntúan usando algoritmos polinomiales para predecir su capacidad para unirse a moléculas de HLA de Clase I o Clase II específicas. Estos algoritmos polinomiales explican el impacto de diferentes aminoácidos en diferentes posiciones y se basan esencialmente en la premisa de que la afinidad global (o ΔG) de interacciones de molécula de HLA-péptido pueden aproximarse como una función polinomial lineal del tipo:

$$\Delta G^0 = a_1 \times a_2 \times a_3 \dots \times a_n$$

en la que a_i es un coeficiente que representa el efecto de la presencia de un aminoácido dado (j) en una posición dada (i) junto con la secuencia de un péptido de n aminoácidos. La suposición crucial de este procedimiento es que los efectos en cada posición son esencialmente independientes entre sí (es decir, unión independiente de cadenas laterales individuales). Cuando el resto j aparece en la posición i en el péptido, se asume que contribuye con una cantidad constante j_i a la energía libre de unión del péptido independientemente de la secuencia del resto del péptido.

El procedimiento de derivación de coeficientes de algoritmo específicos se ha descrito en Gulukota y col., J. Mol. Biol. 267: 1258-126, 1997; (véase también Sidney y col., Human Immunol. 45: 79-93, 1996; y Southwood y col., J. Immunol. 160: 3363-3373, 1998). Brevemente, para todas las posiciones i , de tipo anclaje y no anclaje, la media geométrica de la unión relativa promedio (ARB) de todos los péptidos que portan j se calcula en relación con el resto del grupo y se usa como la estimación de j_i . Para péptidos de Clase II, si son posibles múltiples alineamientos, solo se utiliza el alineamiento de mayor puntuación, siguiendo un procedimiento por etapas. Para calcular una puntuación de algoritmo de un péptido dado en un conjunto de ensayo, se multiplican los valores de ARB correspondientes a la secuencia del péptido. Si este producto excede un umbral seleccionado, se predice que el péptido se une. Se seleccionan umbrales apropiados en función del grado de rigurosidad de la predicción deseada.

Selección de péptidos con reacción cruzada con supertipo de HLA-A2

Se exploran secuencias proteicas de 273P4B7 utilizando software de identificación de motivos, para identificar secuencias de 8, 9, 10 y 11 unidades que contienen la especificidad de anclaje principal de supermotivo de HLA-A2. Típicamente, estas secuencias se puntúan después usando el protocolo descrito anteriormente y los péptidos correspondientes a las secuencias de puntuación positiva se sintetizan y se ensayan con respecto a su capacidad para unirse a moléculas de HLA-A*0201 purificadas *in vitro* (HLA-A*0201 se considera una molécula de supertipo A2 prototipo).

Estos péptidos se ensayan después con respecto a la capacidad para unirse a moléculas de supertipo A2 adicionales (A*0202, A*0203, A*0206 y A*6802). Los péptidos que se unen al menos a tres de los cinco alelos de supertipo A2 ensayados típicamente se consideran agentes de unión con reacción cruzada con supertipo A2. Los péptidos preferidos se unen con una afinidad igual a o menor de 500 nM a tres o más moléculas de supertipo HLA-A2.

Selección de epítomos que portan supermotivo HLA-A3

La secuencia o las secuencias de proteína 273P4B7 exploradas anteriormente también se examinan con respecto a la presencia de péptidos con los anclajes primarios de supermotivo HLA-A3. Se sintetizan después péptidos correspondientes a las secuencias que portan supermotivo HLA A3 y se ensayan con respecto a unión con moléculas de HLA-A*0301 y HLA-A*1101, las moléculas codificadas por los dos alelos de supertipo A3 más

prevalentes. Los péptidos que se unen al menos a dos de los alelos con afinidades de unión de ≤ 500 nM, con frecuencia ≤ 200 nM, se ensayan después con respecto a reactividad cruzada de unión con los otros alelos de supertipo A3 comunes (por ejemplo, A*3101, A*3301 y A*6801) para identificar los que pueden unirse al menos a tres de las cinco moléculas de supertipo HLA-A3 ensayadas.

5 Selección de epítomos que portan supermotivo HLA-B7

La proteína o las proteínas 273P4B7 exploradas anteriormente también se analizan con respecto a la presencia de péptidos de 8-, 9- 10- u 11 unidades con el supermotivo de HLA-B7. Se sintetizan péptidos correspondientes y se ensayan con respecto a unión con HLA-B*0702, la molécula codificada por el alelo de supertipo B7 más común (es decir, el alelo de supertipo B7 prototipo). Se identifican péptidos que se unen a B*0702 con CI_{50} de ≤ 500 nM usando procedimientos convencionales. Estos péptidos se ensayan después con respecto a unión con otras moléculas de supertipo B7 comunes (por ejemplo, B*3501, B*5101, B*5301 y B*5401). Se identifican por lo tanto péptidos capaces de unirse a tres o más de los cinco alelos de supertipo B7 ensayados.

Selección de epítomos que aportan motivo A1 y A24

Para aumentar adicionalmente la cobertura de la población, también pueden incorporarse los epítomos HLA-A1 y A24 en composiciones de vacuna. También puede realizarse un análisis de la proteína 273P4B7 para identificar secuencias que contienen motivo HLA-A1 y A24.

Se identifican epítomos de unión con alta afinidad y/o reacción cruzada que portan otro motivo y/o supermotivos usando metodología análoga.

Ejemplo 11: Polinucleótidos complementarios

Se usan secuencias complementarias de las secuencias codificantes de 273P4B7, o cualquier parte de las mismas, para detectar, reducir, o inhibir la expresión de 273P4B7 de origen natural. Aunque se describe el uso de oligonucleótidos que comprenden de aproximadamente 15 a 30 pares de bases, se usa esencialmente el mismo procedimiento con fragmentos de secuencia mayores o menores. Se diseñan oligonucleótidos apropiados usando, por ejemplo software OLIGO 4.06 (National Biosciences) y la secuencia codificante de 273P4B7. Para inhibir la transcripción, se diseña un oligonucleótido complementario de la secuencia 5' más excepcional y se usa para evitar la unión del promotor con la secuencia codificante. Para inhibir la traducción, se diseña un oligonucleótido complementario para evitar la unión ribosómica con un transcrito que codifique 273P4B7.

Ejemplo 12 Comparación de homología de 273P4B7 con secuencias conocidas:

La proteína 273P4B7 de la Figura 3 tiene 1250 aminoácidos con un peso molecular calculado de 141,1 kDa y pI de 5,19. Se predice que 273P4B7 es una proteína nuclear (65% por PSORT) con posibilidad de ser una proteína citoplásmica (50% PSORT). Aunque algunos programas de predicción indican que 273P4B7 puede tener un dominio transmembrana, es igualmente probable que la proteína 273P4B7 sea una proteína intracelular soluble.

Mediante el uso del sitio web PubMed del N.C.B.I. disponible en Internet en (.ncbi.nlm.nih.gov/entrez), se descubrió al nivel proteico que 273P4B7 muestra mejor homología con una proteína no nombrada (gi|22760345) de función desconocida, con 99% de identidad y 99% de homología sobre la longitud completa de la proteína (Figura 4A). La proteína 273P4B7 demuestra similitud con una proteína humana hipotética llamada antígeno tumoral BJ-HCC-15 (gi|22002580) con 99% de identidad y 100% de homología sobre los últimos 419 aa de la proteína 273P4B7 (Figura 4B). Se ha identificado el ortólogo de ratón de 273P4B7 que muestra 72% de identidad y 81% de homología con 273P4B7 (Figura 4C). El análisis bioinformático reveló la presencia de un motivo de SNF2 en los aminoácidos 99-417 y un motivo helicasa en los aminoácidos 490-574 de la proteína 273P4B7. Estos motivos también se encuentran en la proteína de la familia SNF2/RAD54 de ratón (gi|27414501) que porta 72% de identidad con 273P4B7.

El dominio SNF2 se encuentra con frecuencia en proteínas implicada en la regulación de la transcripción, reparación de ADN, recombinación de ADN y desenrollamiento de cromatina (Alexeev A, Mazin A, Kowalczykowski SC. Nat Struct Biol. 2003, 10: 182; Solinger JA, Kiianitsa K, Heyer WD. Mol Cell. 2002, 10: 1175; Martens JA, Winston F.: Genes Dev. 2002, 16: 2231). Remodelando los complejos de ADN, SNF2 hace al ADN nucleosomal accesible a factores reguladores, regulando de este modo la expresión génica (Fan HY y col, Mol Cell. 2003,11: 1311). Las pruebas en *Saccharomyces cerevisiae* indican que SNF2 regula la transcripción en estos organismos. Se ha mostrado que los complejos de SNF con SWI y SWI/SNF se reclutan al promotor de genes específicos induciendo su activación transcripcional (Kingston, R. E. y Narlikar, G. J. Genes & Dev.1999, 13: 2339-2352). Se ha identificado un complejo de remodelación de cromatina similar en células de mamífero, conocidas como Brm/ Brg1. Se descubrió que este complejo regulaba la expresión génica así como el ciclo celular (Muchardt C y Yaniv M, Oncogene 2001, 20: 3067). Finalmente un "gen de tipo SNF2 asociado con proliferación" que contiene motivos de SNF2 se ha asociado con AML (Lee D y col, Cancer Res. 2000, 60: 3612).

Los hallazgos de los inventores de que 273P4B7 se expresa de forma elevada en varios cánceres mostrando a la vez un patrón de expresión restringido en tejidos normales sugieren que el gen de 273P4B7 puede desempeñar un papel importante en diversos cánceres, incluyendo los cánceres expuestos en la Tabla I. Se proporciona por la

presente invención que 273P4B7 controle el crecimiento y progresión del tumor regulando la proliferación, el ciclo celular, la expresión génica así como la supervivencia celular. En consecuencia, cuando 273P4B7 actúa como un regulador de proliferación, ciclo celular, expresión génica y supervivencia celular, 273P4B7 se usa para fines terapéuticos, de diagnóstico, de pronóstico o preventivos.

5 Ejemplo 13: Identificación y confirmación de rutas de transducción de señales

Se ha indicado que muchas proteínas de mamíferos interaccionan con moléculas de señalización y participan en la regulación de rutas de señalización (J Neurochem. 2001; 76: 217-223). En particular, se ha mostrado que los factores de transcripción regulan rutas mitogénicas y de supervivencia (Neeley K, Biochim Biophys Acta. 2002, 1603: 19). Usando técnicas de inmunoprecipitación y transferencia de Western, se identifican proteínas que se asocian con 273P4B7 y median en acontecimientos de señalización. Pueden regularse varias rutas que se sabe que desempeñan un papel en biología del cáncer por 273P4B7, incluyendo rutas de fosfolípidos tales como P13K, AKT, etc., rutas de adhesión y migración, incluyendo FAK, Rho, Rac-1, etc., así como cascadas mitogénicas/de supervivencia tales como ERK, p38, etc. (Cell Growth Differ. 2000,11: 279; J Biol Chem. 1999, 274: 801; Oncogene. 2000, 19: 3003, J. Cell Biol. 1997, 138: 913.). El análisis bioinformático reveló que 273P4B7 puede fosforilarse por serina/treonina así como tirosina quinasas. Por lo tanto, la fosforilación de 273P4B7 se proporciona por la presente invención para conducir a activación de las rutas enumeradas anteriormente.

Usando, por ejemplo, técnicas de transferencia de Western, se confirma la capacidad de 273P4B7 para regular estas rutas. Las células que expresan o carecen de 273P4B7 se dejan sin tratar o se estimulan con citocinas, hormonas y anticuerpos anti-integrina. Se analizan lisados celulares usando anticuerpos anti fosfo específicos (Cell Signaling, Santa Cruz-Biotechnology) para detectar fosforilación y regulación de ERK, p38, AKT, P13K, PLC y otras moléculas de señalización.

Para confirmar que 273P4B7 activa de forma directa o indirecta las rutas de transducción de señal conocidas en células, se llevan a cabo ensayos indicadores transcripcionales basados en luciferasa (luc) en células que expresan genes individuales. Estos indicadores transcripcionales contienen sitios de unión a consenso para factores de transcripción conocidos que quedan corriente abajo de rutas de transducción de señal bien caracterizadas. Los indicadores y ejemplos de estos factores de transcripción asociados, rutas de transducción de señal y estímulos de activación se enumeran a continuación.

1. NFkB-luc, NFkB/Rel; Ik-quinasa/SAPK; crecimiento/apoptosis/tensión
2. SRE-luc, SRF/TCF/ELK1; MAPK/SAPK; crecimiento/diferenciación
3. AP-1-luc, FOS/JUN; MAPK/SAPK/PKC; crecimiento/apoptosis/tensión
4. ARE-luc, receptor de andrógenos; esteroides/MAPK; crecimiento/diferenciación/apoptosis
5. p53-luc, p53; SAPK; crecimiento/diferenciación/apoptosis
6. CRE-luc, CREB/ATF2; PKA/p38; crecimiento/apoptosis/tensión

Los efectos mediados por genes pueden ensayarse en células que muestran expresión de ARNm. Pueden introducirse plásmidos indicadores de luciferasa mediante transfección mediada por lípidos (TFX-50, Promega). La actividad luciferasa, un indicador de actividad transcripcional relativa, se mide por incubación de extractos celulares con sustrato de luciferina y la luminiscencia de la reacción se supervisa en un luminómetro.

Se mapean rutas de señalización activadas por 273P4B7 y se usan para identificación y validación de dianas terapéuticas. Cuando 273P4B7 desempeña un papel en la regulación de rutas de señalización, rutas mitogénicas y de supervivencia, rutas de fosfolípidos y rutas de adhesión y migración bien individualmente o bien de forma comunal, esta se usa como una diana para fines de diagnóstico, pronóstico, preventivos y terapéuticos. Adicionalmente, cuando 273P4B7 está implicada en señalización celular, esta se usa como diana para fines de diagnóstico, pronóstico, preventivos y terapéuticos.

Ejemplo 14: Implicación en progresión tumoral

El gen de 273P4B7 puede contribuir al crecimiento de células cancerosas. El papel de 273P4B7 en el crecimiento tumoral se confirma en una diversidad de líneas celulares primarias y transfectadas incluyendo líneas celulares de páncreas, cuello uterino, vejiga, pulmón, próstata, riñón, colon, ovario, mama, hueso, piel, ganglio linfático, estómago y útero así como células NIH 3T3 modificadas por ingeniería genética para expresar de forma estable 273P4B7. Se evalúan células parentales que carecen de los sitios 273P4B7 y células que expresan 273P4B7 con respecto a crecimiento celular usando un ensayo de proliferación bien documentado (Fraser SP, Grimes JA, Djamgoz MB. Prostate. 2000; 44: 61, Johnson DE, Ochieng J, Evans SL. Anticancer Drugs. 1996, 7:288).

Para confirmar el papel de 273P4B7 en el proceso de transformación, se investiga su efecto en los ensayos de formación de colonias. Las células NIH3T3 parentales que carecen de 273P4B7 se comparan con células NHI-3T3 que expresan 273P4B7, usando un ensayo de agar blando en condiciones rigurosas y más permisivas (Song Z. y col. Cancer Res. 2000, 60: 6730).

Para confirmar el papel de 273P4B7 en invasión y metástasis de células cancerosas, se usa un ensayo bien establecido, por ejemplo, un ensayo del Sistema de Inserto Transwell (Becton Dickinson) (Cancer Res. 1999, 59:

6010). Las células de control, incluyendo, pero sin limitación líneas celulares de próstata, colon, vejiga y riñón que carecen de 273P4B7 se comparan con células que expresan 273P4B7. Las células se cargan con el colorante fluorescente, calceína, y se siembran en el pocillo superior del inserto de Transwell revestido con un análogo de membrana basal. La invasión se determina por fluorescencia de las células en la cámara inferior en relación con la fluorescencia de la población de células completa.

273P4B7 también puede desempeñar un papel en el ciclo celular y apoptosis. Las células parentales y células que expresan 273P4B7 se comparan con respecto a diferencias en la regulación del ciclo celular usando un ensayo de BrdU bien establecido (Abdel-Malek ZA. J Cell Physiol. 1988, 136: 247). En resumen, las células se cultivan en condiciones tanto óptimas (suero completo) como limitantes (suero bajo), se marcan con BrdU y se tiñen con Ab anti-BrdU y yoduro de propidio. Las células se analizan con respecto a entrada en las fases G1, S y G2M del ciclo celular. Como alternativa, se evalúa el efecto de la tensión en apoptosis en células parentales de control y células que expresan 273P4B7. Las células modificadas por ingeniería genética y parentales se tratan con diversos agentes quimioterapéuticos, tales como paclitaxel, gemcitabina, etc. e inhibidores de síntesis de proteínas, tales como cicloheximida. Las células se tiñen con anexina V-FITC y la muerte celular se mide por análisis de FACS. La modulación de muerte celular por 273P4B7 puede desempeñar un papel crítico en la regulación de la progresión tumoral y carga tumoral.

Cuando 273P4B7 desempeña un papel en el crecimiento celular, transformación, invasión y metástasis, y el ciclo celular y apoptosis, esta se usa como una diana para fines de diagnóstico, de pronóstico, preventivos y terapéuticos.

Ejemplo 15: Implicación en angiogénesis

La angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos es necesaria para el crecimiento tumoral (Hanahan D, Folkman J. Cell. 1996, 86: 353; Folkman J. Endocrinology. 1998 139: 441). Se han desarrollado varios ensayos para medir angiogénesis *in vitro* e *in vivo*, tales como los ensayos de cultivo tisular, formación de tubos celulares endoteliales y proliferación de células endoteliales. Usando estos ensayos así como neovascularización *in vitro*, se confirma el efecto de 273P4B7 en angiogénesis.

Por ejemplo, se evalúan células endoteliales modificadas por ingeniería genética para expresar 273P4B7 usando ensayos de formación y proliferación de tubos. El efecto de 273P4B7 también se confirma en modelos animales *in vivo*. Por ejemplo, se implantan células que expresan o carecen de 273P4B7 por vía subcutánea en ratones inmunocomprometidos. Se evalúan la migración de células endoteliales y angiogénesis 5-15 días después usando técnicas de inmunohistoquímica.

Cuando 273P4B7 afecta a la angiogénesis, esta se usa como una diana para fines de diagnóstico, pronóstico, preventivos y terapéuticos.

Ejemplo 16: Regulación de la transcripción

La localización de 273P4B7 en el núcleo y su similitud con proteínas que contienen SNF2 que se sabe que regulan la expresión génica y estructura de cromatina, apoya el uso de la presente invención de 273P4B7 basado en su papel en la regulación transcripcional de genes eucariotas. La regulación de la expresión génica se confirma, por ejemplo, estudiando la expresión génica en células que expresan o carecen de 273P4B7. Para este fin, se realizan dos tipos de experimentos.

En el primer conjunto de experimentos, se extrae ARN de células parentales y que expresan 273P4B7 y se hibrida con matrices génicas disponibles en el mercado (Clontech) (Smid-Koopman E y col. Br J Cancer. 2000. 83: 246). Se comparan las células en reposo así como células tratadas con FBS o andrógeno. Se identifican genes expresados de forma diferencial de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Los genes expresados de forma diferencial se mapean después en rutas biológicas (Chen K y col., Thyroid. 2001.11: 41.).

En el segundo conjunto de experimentos, la activación de la ruta transcripcional específica se evalúa usando construcciones indicadoras de luciferasa disponibles en el mercado (Stratagene) incluyendo: NFkB-luc, SRE-luc, ELK1-luc, ARE-luc, p53-luc y CRE-luc. Estos indicadores transcripcionales contienen sitios de unión de consenso para factores de transcripción conocidos que quedan corriente abajo de rutas de transducción de señal bien caracterizadas, y representan una buena herramienta para determinar la activación de la ruta y explorar con respecto a moduladores positivos y negativos de la activación de la ruta.

Por lo tanto, cuando 273P4B7 desempeña un papel en la regulación génica, esta se usa como una diana para fines de diagnóstico, pronóstico, preventivos y terapéuticos.

A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversos contenidos de datos de sitios web, publicaciones, solicitudes de patente y patentes (se hace referencia a los sitios web por sus direcciones de Localizador de Recursos Uniforme, o URL, en la web). Diversas modificaciones de los modelos y procedimientos de la invención, además de los descritos en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción y las enseñanzas anteriores.

TABLAS:

TABLA I: Tejidos que Expresan 273P4B7:

Tejidos Malignos	
a.	Próstata
b.	Vejiga
c.	Riñón
d.	Colon
e.	Pulmón
f.	Ovario
g.	Mama
h.	Páncreas
i.	Hueso
j.	Piel
k.	Cuello uterino
l.	Ganglio linfático
m.	Estómago
n.	Útero

TABLA II: Abreviaturas de Aminoácidos

UNA LETRA	TRES LETRAS	NOMBRE COMPLETO
F	Phe	fenilalanina
L	Leu	leucina
S	Ser	serina
Y	Tyr	tirosina
C	Cys	cisteína
W	Trp	triptófano
P	Pro	prolina
H	His	histidina
Q	Gln	glutamina
R	Arg	arginina
I	Ile	isoleucina
M	Met	metionina
T	Thr	treonina
N	Asn	asparagina
K	Lys	lisina
V	Val	valina
A	Ala	alanina
D	Asp	ácido aspártico
E	Glu	ácido glutámico
G	Gly	glicina

TABLA III: Matriz de sustitución de aminoácidos

Adaptada de la matriz de sustitución de aminoácidos BLOSUM62 del Software GCG 9.0 (matriz de sustitución en bloque). Cuanto mayor sea el valor, más probable será que se encuentre una sustitución en proteínas naturales relacionadas. (Véase la dirección web ikp.unibe.ch/manual/blosum62.html)

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R
															4	1	-2	-3	-2	S
																5	0	-2	-2	T
																	4	-3	-1	V
																		11	2	W
																			7	Y

5

TABLA IV:

Motivos/Supermotivos de HLA de Clase I/II

TABLA IV (A): Supermotivos/Motivos de HLA de Clase I

SUPERMOTIVO	POSICIÓN	POSICIÓN	POSICIÓN
	2 (Anclaje Primario)	3 (Anclaje Primario)	Extremo C (Anclaje Primario)
A1	T ILVM S		FWY
A2	LIVMATQ		IVMATL
A3	VSMATLI		RK
A24	YFWIVLMT		FIYWLM
87	P		VILFMWYA
B27	RHK		FYLWMIVA
B44	ED		FWYLIMVA
B58	ATS		FWYLIVMA
B62	QLIVMP		FWYMIVLA
MOTIVOS			
A1	TSM		Y
A1		DEAS	Y
A2.1	LMVQIAT		VLMAT
A3	LMVISATF CGD		KYRHFA
A11	VTMLISAGNCDF		KRYH
A24	YFWM		FLIW
A*3101	MVTALIS		RK
A*3301	MVALFIST		RK

(continuación)

MOTIVOS			
A*6801	AVTMSLI		RK
B*0702	P		LMFWYAIV
B*3501	P		LMFWYIVA
B51	P		LIVFWYAM
B*5301	P		IMFWYALV
B*5401	P		ATIVLMFWY

Se prefieren los restos en negrita, los restos en cursiva se prefieren menos: Se considera que un péptido porta motivo si tiene anclajes primarios en cada posición de anclaje primario para un motivo o supermotivo como se ha especificado en la tabla anterior.

5

TABLA IV (B): Supermotivo de HLA de Clase II

1	6	9
W, F, Y, V, I, L	A, V, I, L, P, C, S, T	A, V, I, L, C, S, T, M, Y

TABLA IV (C): Motivos de HLA de Clase II

MOTIVOS		anclaje primario 1	2	3	4	5	anclaje primario 6	7	8	9
DR4	deletéreo preferido	FMYLIVW	M	T	W	I	VSTCPALIM	MH R	MH	WDE
DR1	deletéreo preferido	MFLIVWY	C	C H	PAMQ FD	CWD	VMATSPLIC	M GDE	D	AVM
DR7	deletéreo preferido	MFLIVWY	M C	W	A G		IVMSACTPL	M GRD	IV N G	
<u>DR3</u>	<u>MOTIVOS</u>	anclaje primario	2	3	anclaje primario 4	5	anclaje primario 6			
Motivo a preferido		LIVMFY			D					
Motivo b preferido		LIVMFAY			DNQUEST		KRH			
Supermotivo DR		MFLIVWY					VMSTACPLI			

10 Los restos en cursiva indican restos menos preferidos o "tolerados".

TABLA IV (D): Supermotivos de HLA de Clase I

SUPER-MOTIVOS	POSICIÓN:	1	2	3	4	5	6	7	8	Extremo C
A1			<u>Anclaje primario</u> <u>TILVMS</u>							<u>Anclaje primario</u> <u>FWY</u>
A2			Anclaje primario LIVMATQ							Anclaje primario LIVMAT
A3	Deletéreo preferido	DE (3/5); P(5/5)	Anclaje primario VSMATLI	YFW (4/5) DE (4/5)		YFW (3/5)	YFW (4/5)	P (4/5)		Anclaje primario RK
A24			Anclaje primario YFWVLMT							Anclaje primario FIYWLM
B7	Deletéreo preferido	FWY (5/5) LIVM (3/5) DE(3/5); P(5/5); G(4/5); A(3/5); QN(3/5)	Anclaje primario P	FWY (4/5)		DE (3/5)	G (4/5)	QN (4/5)	FWY (3/5) DE (4/5)	Anclaje primario VILFMWYA
B27			<u>Anclaje primario</u> RHK							<u>Anclaje primario</u> <u>FYLWMVA</u>
B44			<u>Anclaje primario</u> ED							<u>Anclaje primario</u> <u>FWYLIMVA</u>
B58			<u>Anclaje primario</u> ATS							<u>Anclaje primario</u> <u>FWYLVMA</u>
862			<u>Anclaje primario</u> <u>QLIVMP</u>							<u>Anclaje primario</u> <u>FWYMIVLA</u>

Los restos en negrita indican restos menos preferidos o “tolerados”.

TABLA IV (E): Motivos de HLA de Clase I

POSICIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Extremo C
										o extremo C
A1 9-unidades	deletéreo	GFYW	Anclaje primario STM	DEA	YFW	P	DEQN	YFW	Anclaje primario Y	
	preferido	DE	RHKLIVMP	A	G	A				
A1 9-unidades	deletéreo	GRHK	ASTCLIVM	Anclaje primario DEAS	GSTC	ASTC	LIVM	DE	Anclaje primario Y	
	preferido	A	RHKDEPYFW		DE	PQN	RHK	PG	GP	
A1 10-unidades	deletéreo	YFW	Anclaje primario STM	DEAQN	A	YFWQN	PASTC	GDE	P	Anclaje primario Y
	preferido	GP		RHKGLIVM	DE	RHK	QNA	RHKYFW RHK	A	
A1 10-unidades	deletéreo	YFW	STCLIVM	Anclaje primario DEAS	A	YFW	PG	G	YFW	Anclaje primario Y
	preferido	RHK	RHKDEPYFW		P	G		PRHK	QN	
A2.1 9-unidades	deletéreo	YFW	Anclaje primario LM/ VQAT	YFW	STC	YFW	A	P	Anclaje primario VUMAT	
	preferido	DEP		DERKH			RKH	DERKH		
POSICIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Extremo C
A2.1 10-unidades	deletéreo	AYFW	Anclaje primario LM/ VQAT	LVIM	G	G		FYWL	VIM	Anclaje primario VL/MAT
	preferido	DEP		DE	RKHA	P	RKH	DERKHKH		
A3	deletéreo	RHK	Anclaje primario LMV/SATFCGD	YFW	PRHKYFW	A	YFW	P	Anclaje primario KYRHFA	
	preferido	DEP		DE						

(continuación)

POSICIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Extremo C
A11	deletéreo	A	Anclaje primario VTLMISAGNCD F	YFW	A	YFW	YFW P		Anclaje primario KRYH	
	preferido	DEP					AG			
A24 9- unidades	deletéreo	YFWRHK	Anclaje primario YFWM	STC			YFW	YFW	Anclaje primario FLIW	
	preferido	DEG	DE	G	QNP	DERHKG		AQN		
A24 10- unidades	Deletéreo		Anclaje primario YFWM	P	YFW		P		Anclaje primario FLIW	
	Preferido		GDE	QN	RHK	DE	A	QN	DEA	
A3101	Deletéreo	RHK	Anclaje primario MVT/ALIS	P		YFW	YFW	AP	Anclaje primario RK	
	Preferido	DEP	DE		ADE	DE	DE	DE		
A3301	Deletéreo		Anclaje primario MVALF/ST	YFW			AYFW		Anclaje primario RK	
	Preferido	GP	DE							
A6801	Deletéreo	YFWSTC	Anclaje primario AVTMSU		YFWLIV M		YFW	P	Anclaje primario RK	
	preferido	GP	DEG		RHK			A		
B0702	Deletéreo	RHKFWY	Anclaje primario P	RHK	RHK	RHK	RHK	PA	Anclaje primario LMFWYAI V	
	preferido	DEQNP	DEP	DE	DE	GDE	QN	DE		

(continuación)

POSICIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Extremo C
B3501	Preferido	FWYLIVM	<u>Anclaje primario P</u>	FWY			FWY		<u>Anclaje primario</u> LMFWYIV A o extremo C	
A1 9- unidades	Preferido	GFYW	<u>Anclaje primario</u> STM	DEA	YFW	P	DEQN	YFW	<u>Anclaje primario Y</u>	
	preferido DE		RHKLIVMP A		G	A				
A1 9- unidades	deletéreo	GRHK	ASTCLIVM	<u>Anclaje primario</u> DEAS	GSTC	ASTC	LIVM	DE	<u>Anclaje primario Y</u>	
	preferido A		RHKDEPYFW		DE	PQN	RHK	PG	GP	
	deletéreo	AGP			G	G				
B51	Deletéreo	LIVMFWY <u>Anclaje primario</u>	P	FWY	STC	FWY	G	FWY	<u>Anclaje primario</u> M	LIVFWYA
	preferido	AGPDER HKSTC			DE	G	DEQN	GDE		
B5301	deletéreo	LIVMFWY	<u>Anclaje primario P</u>	FWY	STC	FWY	LIVMFWY	FWY	<u>Anclaje primario</u> IMFWYAL V	
	preferido AGPQN					G	RHKQN	DE		
B5401	deletéreo	FWY	<u>Anclaje primario P</u>	FWYLIVM	LIVM		ALIVM	FWYA P	<u>Anclaje primario</u> WY	ATIVLMF
	preferido	GPQNDE		GDESTC		RHKDE	DE	QNDGE	DE	

TABLA IV (F):

Sumario de supertipos de HLA								
Frecuencias fenotípicas globales de supertipos de HLA en diferentes poblaciones étnicas								
Especificidad			Frecuencia fenotípica					
Supertipo	Posición 2	Extremo C	Caucásico	Negro Norteamericano	Japonés	Chino	Hispano	Media
B7	p	AILMVFWY	43,2	55,1	57,1	43,0	49,3	49,5
A3	AILMVST	RK	37,5	42,1	45,8	52,7	43,1	44,2
A2	AILMVT	AILMVT	45,8	39,0	42,4	45,9	43,0	2,2
A24	YF (WIVLMT)	(YWLM)	23,9	38,9	58,6	40,1	38,3	40,0
B44	E (D)	FWYLIMVA	43,0	21,2	42,9	39,1	39,0	37,0
41	TI (LVMS)	FWY	47,1	16,1	21,8	14,7	26,3	25,2
B27	RHK	FYL (WMI)	28,4	26,1	13,3	13,9	35,3	23,4
B62	QL (IVMP)	FWY (MIV)	12,6	4,8	36,5	25,4	11,1	18,1
B58	ATS	FWY (LIV)	10,0	25,1	1,6	9,0	5,9	10,3

TABLA IV (G):

Cobertura de población calculada proporcionada por diferentes combinaciones de supertipos de HLA						
Supertipos de HLA	Frecuencia fenotípica					
	Caucásico	Negro Norteamericano	Japonés	Chino	Hispano	Media
A2, A3 y B7	83,0	86,1	87,5	88,4	86,3	86,2
A2, A3, B7, A24, B44 y A1	99,5	98,1	100,0	99,5	99,4	99,3
A2, A3, B7, A24, B44, A1, B27, B62 y B 58	99,9	99,6	100,0	99,8	99,9	99,8
Los motivos indican los restos que definen las especificidades de supertipo. Los motivos incorporan restos que se ha determinado basándose en datos publicados que se reconocen por múltiples alelos dentro de supertipo. Los restos entre paréntesis son restos adicionales que también se ha predicho que se toleran por múltiples alelos dentro del supertipo.						

Tabla V: Motivos de aparición frecuente

Nombre	% de identidad media	Descripción	Función potencial
zf-C2H2	34%	Dedo de cinc, tipo C2H2	La proteína de unión a ácido nucleico actúa como factor de transcripción, localización nuclear probable
citocromo_b_N	68%	Citocromo b(N-terminal)/b6/petB	Oxidasa unida a membrana, genera superóxido
Ig	19%	Dominio de inmunoglobulina	Los dominios son de cien aminoácidos de longitud e incluyen un enlace disulfuro intradominio conservado.
WD40	18%	Dominio WD, repetición de G-beta	Repeticiones en tándem de aproximadamente 40 restos, conteniendo cada una un motivo Trp-Asp. Actúan en la transducción de señal e interacción proteica
PDZ	23%	Dominio PDZ	Puede actuar en la dirección de moléculas de señalización a sitios submembranosos
LRR	28%	Repetición Rica en Leucina	Motivos de secuencia corta implicados en interacciones proteína-proteína
Pquinasa	23%	Dominio de proteína quinasa	Núcleo catalítico conservado común para tanto proteína serina/treonina como proteína tirosina quinasas que contienen un sitio de unión a ATP y un sitio catalítico
PH	16%	Dominio de PH	Homología de pleckstrina implicada en señalización intracelular o como constituyentes de citoesqueleto
EGF	34%	Dominio de tipo EGF	30-40 aminoácidos de longitud hallado en el dominio extracelular de proteínas unidas a membrana o en proteínas secretadas
Rvt	49%	Transcriptasa inversa (ADN polimerasa dependiente de ARN)	
Ank	25%	Repetición de Ank	Proteína citoplásmica, asocia proteínas integrales de membrana con el citoesqueleto
Oxidored_q1	32%	NADH-Ubiquinona/plastoquinona (complejo I), diversas cadenas	Asociado con membrana. Implicado en translocación de protones a través de la membrana
Mano Ef	24%	Mano EF	Dominio de unión a calcio, consiste en un bucle de 12 restos flanqueado en ambos lados por un dominio alfa helicoidal de 12 restos
Rvp	79%	Aspartil proteasa retroviral	Aspartil proteasas o proteasas ácidas, centradas en un resto de aspartilo catalítico
Colágeno	42%	Repetición de triple hélice de colágeno (20 copias)	Proteínas estructurales extracelulares implicadas en la formación de tejido conectivo. La secuencia consiste en la G-X-Y y las cadenas polipeptídicas forman una triple hélice.
Fn3	20%	Dominio de fibronectina de tipo III	Localizado en la región de unión a ligando extracelular de receptores y es de aproximadamente 200 restos de aminoácidos de longitud con dos pares de cisteínas implicadas en enlaces disulfuro
7tm_1	19%	Receptor de 7 transmembranas (familia de rodopsina)	Siete regiones transmembrana hidrófobas, con el extremo N terminal localizado de forma extracelular mientras que el extremo C terminal es citoplásmico. Señal a través de proteínas G

Tabla VI: Modificaciones postraduccionales de 273P4B7

Sitio de N-glucosilación

795 - 798 NVTT (SEC ID N°: 43)
 827 - 830 NSSL (SEC ID N°: 44)
 903- 906 NESQ (SEC ID N°: 45)
 911- 914 NVSI (SEC ID N°: 46)
 966 - 969 NFSS (SEC ID N°: 47)
 1047-1050 NTSL (SEC ID N°: 48)
 1084 -1087 NKSM (SEC ID N°: 49)
 1155 -1158 NKSS (SEC ID N° 50)

Sitio de sulfatación de tirosina

1119-1133 EAKGPEDYPEEGVEE (SEC ID N°: 51)
 1134 -1148 SSGEASKYTEEDPSG (SEC ID N°: 52)
 1193 -1207 AAEATNDYETLVKRG (SEC ID N°: 53)

Sitio de fosforilación de proteína quinasa dependiente de AMPc y GMPc

335 - 338 KKKS (SEC ID N°: 54)
 336 - 339 KKSS (SEC ID N°: 55)

Sitio de fosforilación de proteína quinasa C

4 - 6 SRR
 214 - 216 SFR
 237 - 239 STK
 250 - 252 SNR
 282 - 284 TLK
 285 - 287 TFK
 362 - 364 SRK
 418-420 SAR
 459 - 461 SGK
 503 - 505 TLR
 683 - 685 SVK
 739 - 741 STK
 740 - 742 TTK
 769 - 771 SSK
 791 - 793 SIK
 872 - 874 STK
 1004 - 1006 SEK
 1036 - 1038 SFK
 1055 - 1057 SVK
 1063 - 1065 TPK
 1089 - 1091 SRR
 1095 - 1097 SRR
 1162 - 1164 TSK

Sitio de fosforilación de caseína quinasa II

180 - 183 SKDE (SEC ID N°: 56)
 269 - 272 SLFD (SEC ID N°: 57)
 303 - 306 TPGE (SEC ID N°: 58)
 329 - 332 TKED (SEC ID N°: 59)
 339-342 SNPE (SEC ID N°: 60)
 431 - 434 SAQD (SEC ID N°: 61)
 454 - 457 TLME (SEC ID N°: 62)
 589 - 592 TVEE (SEC ID N°: 63)
 608 - 611 TTGE (SEC ID N°: 64)
 620 - 623 SKQE (SEC ID N°: 65)
 629 - 632 TIED (SEC ID N°: 66)
 672 - 675 SDHD (SEC ID N°: 67)
 683-686 SVKE (SEC ID N°: 68)
 724 - 727 TRNE (SEC ID N°: 69)
 763 - 766 TQEE (SEC ID N°: 70)
 798 - 801 TLQD (SEC ID N°: 71)
 820 - 823 SVVE (SEC ID N°: 72)

(continuación)

838-841 TKNE (SEC ID N°: 73)
 847 - 850 TLQE (SEC ID N°: 74)
 873 - 876 TKAD (SEC ID N°: 75)
 913 - 916 SIIE (SEC ID N°: 76)
 1004 - 1007 SEKD (SEC ID N°: 77)
 1028 - 1031 SDGE (SEC ID N°: 78)
 1036 - 1039 SFKD (SEC ID N°: 79)
 1134 -1137 SSGE (SEC ID N°: 80)
 1142-1145 TEED (SEC ID N°: 81)
 1188 -1191 SPQD (SEC ID N°: 82)
 Sitio de fosforilación de tirosina quinasa
 655 - 662 KLDEHIAY (SEC ID N°: 83)
 Sitio de N-miristoilación
 117 - 122 GGILAD (SEC ID N°: 84)
 125 - 130 GLGKTV (SEC ID N°: 85)
 138 - 143 GMFDAS (SEC ID N°: 86)
 196 - 201 GVIITT (SEC ID N°: 87)
 277 - 282 GSLLGT (SEC ID N°: 88)
 281-286 GTLKTF (SEC ID N°: 89)
 428 - 433 GTFSAQ (SEC ID N°: 90)
 540 - 545 GVGLTL (SEC ID N°: 91)
 542 - 547 GLTLTA (SEC ID N°: 92)
 574 - 579 GQKENV (SEC ID N°: 93)
 804 - 809 GTGSAD (SEC ID N°: 94)
 806 - 811 GSADSI (SEC ID N°: 95)
 831 - 836 GMEKSF (SEC ID N°: 96)
 983 - 988 GSAPNS (SEC ID N°: 97)
 1130 - 1135 GVEESS (SEC ID N°: 98)
 Amidación
 113 - 116 DGRK (SEC ID N°: 99)

Tabla VII: Péptidos de Búsqueda

273P4B7 variante 1

para 9 unidades, 10 unidades y 15 unidades (SEC ID N°: 100)

MEASRRFPEA	BALSPEQAAH	YLRVYKEAKE	ATKNGDLEEA	FKLFNLAKDI	FPNEKVLRSI	60
QKIQEAL EEL	AEQGDDEFTD	VCNSGLLLYR	ELHNQLFEHQ	KEGIAFLYSL	YRDGRKGGIL	120
ADDMGLGKTV	QIIAFLSGMF	DASLVNHLVLL	IMPTNLINTW	VKEFIKWTPG	MRVKTFHGFS	180
KDERTRNINR	IQQRNGVIIT	TYQMLINNWO	QLSSFRGQEF	VWDYVILDEA	HKIKTSSTKS	240
AICARAIPAS	NRLLLTGTP	QNNLQELWSL	FDFACQGSLL	GTLKTFKMEY	ENPITRAREK	300
DATPGEKALG	FKISENLMAI	IKPYFLRRTK	EDVQKKKSSN	PEARLINEKNP	DVDAICEMPS	360
LSRKNDLIW	IRLVPLQEEI	YRKFSVLDHI	KELLMETRSP	LAEGLVLKKL	CDHPRLLSAR	420
ACCLNLGTF	SAQDGNEDG	SPDVDHIDQV	TDDTLMEESG	KMIFLMDLLK	RLRDEGHQTL	480
VFSQSRQILN	IIERLLKNRH	FKTLRIDGTV	THLLEREKRI	NLFQONKDYS	VFLLTQVGG	540
VGLTLTAATR	VVIEDPSWNP	ATDAQAVDRV	YRIGQKENVV	VYRLITCGTV	EKIYRRQVF	600
KDSLIRQTTG	EKKNPFRYFS	KQELRELF	EDLQNSVTQL	QLQSLHAAQR	KSDIKLDEHI	660
AYLQSLGIAG	ISDHDLMYTC	DLSVKEELDV	VEESHYIQR	VQKAQFLVEF	ESQNKFLME	720
QQRTRNEGAW	LREPVPFSS	KKKCPKLNKP	QPQPSPLLST	HHTQEEDISS	KMASVVIDDL	780
PKEGEKQDLS	SIKVNVTTLQ	DGKGTGSADS	IATLPKGFGS	VEELCTNSSL	GMEKSFATKN	840
EAVQKETLQE	GPQKEALQED	PLESFNYVLS	KSTKADIGPN	LDQLKDDEIL	RHCNPWPIS	900
ITNESQNAES	NVSIIEIADD	LSASHSALQD	AQASEAKLEE	EPSASSPQYA	CDNLFLEDS	960
ADNRQNFSSQ	SLEHVEKENS	LCGSAPNSRA	GFVHSTCL	WEFSEKDDPE	EEVVVKAKIR	1020
SKARRIVSDG	EDEDDSFKDT	SSINPFNTSL	FQFSSVKQFD	ASTPKNDISP	PGRFFSSQIP	1080
SSVNKSMNSR	RSLASRRSLI	NMVLHDHVEDM	EEERLDDSS	SEA KGPEDYPEEG	VEESSGEASK	1140
YTEEDPSGET	LSSSENKSSWL	MTSKPSALAQ	ETSLGAPEPL	SGEQLVGSPQ	DKAAEATNDY	1200
ETLVKRGKEL	KECGKIQEAL	NCLVKALDIK	SADPEVMLLT	LSLYKQLNNN		1250

273P4B7 v.4

9-unidades, aa 164-180 FIKWTPGMGVKTFHGSPS (SEC ID N°: 101)
 10-unidades, aa 163-181 EPIKWTPGMGVKTFHGSPK (SEC ID N°: 102)
 15-unidades, aa 158-186 NTWVKEFIKWTPGMGVKTFHGSPKDERTR (SEC ID N°: 103)

273P4B7 v.5

9-unidades, aa 356-372 CEMPSLSRRNDLIIWIR (SEC ID N°: 104)
 10-unidades, aa 355-373 ICEMPSLSRRNDLIIWIRL (SEC ID N°: 105)
 15-unidades, aa 350-378 PDVDAICEMPSLSRRNDLIIWIRLVPLQE (SEC ID N°: 106)

273P4B7 v.6

9-unidades, aa 881-897 LDQLKDDEVLRHCNPWP (SEC ID N°: 107)
 10-unidades, aa 880-898 NLDQLKDDEVLRHCNPWPI (SEC ID N°: 108)
 15-unidades, aa 875-903 ADIGPNLDQLKDDEVLRHCNPWPIISITN (SEC ID N°: 109)

Tabla L: Características Proteicas de 273P4B7

Programa Bioinformático		Dirección	Resultado
ORF	ORF finder		95-3847
Longitud de proteína			1250 aa
Región transmembrana	TM Pred	http://www.ch.embnet.org/	2TM, aa132 - 157, aa532-554
	HMMTop	http://www.enzim.hu/hmmtop/	2TM, aa132-151, aa 538-558
	Sosui	http://www.genome.ad.tp/SOSui/	proteína soluble
	TMHMM	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM	sin TM
Péptido Señal	Señal P	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/	no
pl	herramienta pl/MW	http://www.expasy.ch/tools/	5,1 pl
Peso molecular	herramienta pl/MW	http://www.expasy.ch/tools/	141,1 kDa
Localización	PSORT	http://psort.nibb.ac.jp/ 50%cytop)asmic,30%	mitochondrial
	PSORT II	http://psort.nibb.ac.jp/ 65%nuclear,21%cytoplasmic	
Motivos	Pfam	http://www.sanger.ac.uk/	Dominio N-terminal de SNF2,
		Pfam/	Helicasa-C-terminal
	Prints	http://www.biochem.ucl.ac.uk/	ninguno hallado
	Blocks	http://www.blocks.fhcrc.org/	dominio relacionado con SNF2

Tabla LI: Límites de los exones del transcrito 273P4B7 v.1

Número Exón	de	Inicio	Final	longitud
1		1	162	162
2		163	4194	4032

Tabla LII(a). Secuencia de nucleótidos de variante de transcrito 273P4B7 v.2 (SEC ID N°: 110)

atgcgcgggg	cgggagtgag	cgaaattcaa	gtcccaaact	ctaagctcca	agctccaagc	60
tccaagctcc	aagctccaaa	ctcccgccgg	ggtaactgga	acccaatccg	aggggtcatgg	120
aggcatcccg	aaggtttccg	gaagccgagg	ccttgagccc	agagcaggct	gtcattacc	180
taagggtctt	gctgtgtcgc	ccagactgga	attcagtggc	ctgatcatag	ttcactgcag	240
cctcgaactc	ctgggctcaa	gcagtcctcc	tgccccagcc	tccctagtag	ctgggactta	300
agatatgtga	aagaggccaa	agaagcaact	aagaatggag	acctggaaga	agcatttaaa	360
cttttcaatt	tggcaaaagg	catttttccc	aatgaaaaag	tgctgagcag	aatccaaaaa	420
atacaggaag	ccttgaggga	gttggcagaa	caggagatg	atgaatttac	agatgtgtgc	480
aactctggct	tgctacttta	tcgagaactg	cacaaccaac	tctttgagca	ccagaaggaa	540
ggcatagctt	tctctatag	cctgtatagg	gatggaagaa	aagggtggtat	attggctgat	600
gatatgggat	tagggaagac	tgttcaaata	attgctttcc	tttccgggat	gtttgatgca	660
tcacttgtga	atcatgtgct	gctgatcatg	ccaaccaatc	ttattaacac	atgggtaaaa	720
gaattcatca	agtggactcc	aggaatgaga	gtcaaaacct	ttcatgggtcc	tagcaaggat	780
gaacggacca	gaaacctcaa	tcggattcag	caaaggaatg	gtgttattat	cactacatac	840
caaatgttaa	tcaataactg	gcagcaactt	tcaagcttta	ggggccaaga	gtttgtgtgg	900
gactatgtca	tcctcgatga	agcacataaa	ataaaaacct	catctactaa	gtcagcaata	960
tgtgctcgtg	ctattcctgc	aagtaatcgc	ctcctcctca	caggaacccc	aatccagaat	1020
aatttacaag	aactatgggtc	cctattttgat	tttgcttgtc	aagggtccct	gctgggaaca	1080
ttaaaaactt	ttaagatgga	gtatgaaaat	cctattacta	gagcaagaga	gaaggatgct	1140
accccaggag	aaaaagcctt	gggatttaaa	atatctgaaa	acttaatggc	aatcataaaa	1200
ccctattttt	tcaggaggac	taaagaagac	gtacagaaga	aaaagtcaag	caaccagag	1260
gccagactta	atgaaaagaa	tccagatggt	gatgccattt	gtgaaatgcc	ttccctttcc	1320
aggaaaaatg	atttaattat	ttggatacga	cttgtgcctt	tacaagaaga	aatatacagg	1380
aaatttgtgt	ctttagatca	tatcaaggag	ttgctaattg	agacgcgctc	acctttggct	1440
gagctagggt	tcttaaagaa	gctgtgtgat	catcctaggc	tgctgtctgc	acgggcttgt	1500
tgtttgctaa	atcttgggac	attctctgct	caagatggaa	atgaggggga	agattcccca	1560
gagtgtggac	atattgatca	agtaactgat	gacacattga	tggaagaatc	tggaaaaatg	1620
atattcctaa	tggacctact	taagaggctg	cgagatgagg	gacatcaaac	tctgggtgtt	1680
tctcaatcga	ggcaaatctt	aaacatcatt	gaacgcctct	taaagaatag	gcactttaag	1740
acattgcgaa	tcgatgggac	agttactcat	cttttggaac	gagaaaaaag	aattaactta	1800
ttccagcaaa	ataaagatta	ctctgttttt	ctgcttacca	ctcaagtagg	tgggtgcggg	1860
ttaacattaa	ctgcagcaac	tagagtgggtc	atttttgacc	ctagctggaa	tcttgcaact	1920
gatgctcaag	ctgtggatag	agtttaccga	attggacaaa	aagagaatgt	tgtggtttat	1980
aggctaatac	cttgtgggac	tgtagaggaa	aaaatatata	gaagacagg	tttcaaggac	2040
tcattaataa	gacaaactac	tggtgaaaaa	aagaacctt	tccgatattt	tagtaaacaa	2100
gaattaagag	agctctttac	aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gtcgcagctt	2160
cagtcctttg	atctgtctca	gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	2220
ctgcagtctt	tggggatagc	tggaaatctca	gaccatgatt	tgtgttacac	atgtgatctg	2280
tctgttaaag	aagagcttga	tgtggtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	2340
aaagctcaat	tctctgttga	attcgagtct	caaaataaag	agttcctgat	ggaacaacaa	2400
agaactagaa	atgagggggc	ctggctaaga	gaacctgtat	ttccttcttc	aacaaagaag	2460
aaatgcccta	aattgaataa	accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	2520
actcaggaag	aagatatcag	ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgccccaa	2580
gagggtgaga	aacaagatct	ctccagtata	aagggtgaatg	ttaccacott	gcaagatggg	2640
aaaggtacag	gtagtgtgta	ctctatagct	actttaccaa	aggggttttg	aagtgtagaa	2700
gaactttgta	ctaactcttc	attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aaatgaagct	2760
gtacaaaaag	agacattaca	agaggggcct	aagcaagagg	cactgcaaga	ggatcctctg	2820
gaaagtttta	attatgtact	tagcaaatca	accaagctg	atatggggcc	aaatttagat	2880
caactaaagg	atgatgagat	tttacgtcat	tgcaatcctt	ggccatttat	ttccataaca	2940
aatgaaagtc	aaaatgcaga	atcaaatgta	tccattattg	aaatagctga	tgacctttca	3000
gcatcccata	gtgcactgca	ggatgtctca	gcaagtgagg	ccaagtggga	agagggaacct	3060
tcagcatctt	caccacagta	tgcattgtgt	ttcaatcttt	tcttgggaaga	ctcagcagac	3120
aacagacaaa	atttttccag	tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	3180
ggctctgcac	ctaattccag	agcagggttt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttgggag	3240

ttttctgaga	aagacgatga	accagaagaa	gtagtagtta	aagcaaaaat	cagaagtaaa	3300
gctagaagga	ttgtttcaga	tggcgaagat	gaagatgatt	cttttaaaga	tacctcaagc	3360
ataaatccat	tcaacacatc	tctctttcaa	ttctcatctg	tgaaacaatt	tgatgcttca	3420
actcccaaaa	atgacatcag	tccaccagga	aggttctttt	catctcaaat	acccagtagt	3480
gtaaataagt	ctatgaactc	tagaagatct	ctggcttcta	ggaggtctct	tattaatatg	3540
gttttagacc	acgtggagga	catggaggaa	agacttgacg	acagcagtga	agcaaagggg	3600
cctgaagatt	atccagaaga	aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	3660
gaagaggatc	cttccggaga	aacactgtct	tcagaaaaca	agtccagctg	gttaatgaog	3720
tctaagccta	gtgctctagc	tcaagagacc	tctcttggtg	cccctgagcc	tttgtctggg	3780
gaacagttgg	ttggttctcc	ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	3840
cttgtaaagc	gtggaaaaga	actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	3900
ttagttaaag	cgcttgacat	aaaaagtgca	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	3960
ttgtataagc	aacttaataa	caattgagaa	tgtaacctgt	ttattgtatt	ttaaagtga	4020
actgaatatg	agggaaat	tgttcccata	attggattct	ttgggaacat	gaagcattca	4080
ggcttaaggc	aagaaagatc	tcaaaaagca	acttctgccc	tgcaacgccc	cccactccat	4140
agtctggtat	tctgagcact	agcttaatat	ttcttcactt	gaatattctt	atattttagg	4200
catattctat	aaatttaact	gtgttgtttc	ttggaaagtt	ttgtaaaatt	attctgggtca	4260
ttcttaattt	tactctgaaa	gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	4320
aagttacttt	tctc					4334

Tabla LIII(a). Alineamiento de secuencias de nucleótidos de 273P4B7v.2 (SEC ID N°: 111) y 273P4B7v.1 (SEC ID N°: 112)

v.2	23	aaattcaagctccaaactctaagctccaagctccaagctccaagctccaa	72
v.1	1	aaattcaagctccaaactctaagctccaagctccaagctccaagctccaa	50
v.2	73	gctccaaactcccgccgggtaactggaacccaatccgagggcatggag	122
v.1	51	gctccaaactcccgccgggtaactggaacccaatccgagggcatggag	100
v.2	123	gcatcccgaaagggtttccggaagccgaggccttgagcccagagcaggctgc	172
v.1	101	gcatcccgaaagggtttccggaagccgaggccttgagcccagagcaggctgc	150
v.2	173	tcattacctaagggtcttgctgtgtcgcccagactggaattcagtggcct	222
v.1	151	tcattacc-----	158
v.2	223	gatcatagttcactgcagcctcgaaactcctgggctcaagcagtcctcctg	272
v.1	159	-----	158
v.2	273	ccccagcctccctagtagctgggacttaagatatgtgaaagaggccaaag	322
v.1	159	-----taagatatgtgaaagaggccaaag	182
v.2	323	aagcaactaagaatggagacctggaagaagcattttaaacttttcaatttg	372
v.1	183	aagcaactaagaatggagacctggaagaagcattttaaacttttcaatttg	232
v.2	373	gcaaaggacatttttcccaatgaaaaagtgtgtgagcagaatccaaaaaat	422
v.1	233	gcaaaggacatttttcccaatgaaaaagtgtgtgagcagaatccaaaaaat	282
v.2	423	acaggaagccttggaggagtggcagaacaggagatgatgaatttacag	472
v.1	283	acaggaagccttggaggagtggcagaacaggagatgatgaatttacag	332
v.2	473	atgtgtgcaactctggcttgctactttatcgagaactgcacaaccaactc	522
v.1	333	atgtgtgcaactctggcttgctactttatcgagaactgcacaaccaactc	382
v.2	523	tttgagcaccagaaggaaggcatagctttcctctatagcctgtatagggga	572

v.1	383	tttgagcaccagaaggaaggcatagctttcctctatagcctgtataggga	432
v.2	573	tggaagaaaaggtggtatattggctgatgatatgggattaggggaagactg 	622
v.1	433	tggaagaaaaggtggtatattggctgatgatatgggattaggggaagactg 	482
v.2	623	ttcaaatcattgctttcctttccggatggttgatgcatcacttgtgaat 	672
v.1	483	ttcaaatcattgctttcctttccggatggttgatgcatcacttgtgaat 	532
v.2	673	catgtgctgctgatcatgccaaaccaatcttattaacacatgggtaaaaga 	722
v.1	533	catgtgctgctgatcatgccaaaccaatcttattaacacatgggtaaaaga 	582
v.2	723	attcatcaagtggactccaggaatgagagtcaaaacctttcatggtccta 	772
v.1	583	attcatcaagtggactccaggaatgagagtcaaaacctttcatggtccta 	632
v.2	773	gcaaggatgaacggaccagaaacctcaatcggattcagcaaaggaatggt 	822
v.1	633	gcaaggatgaacggaccagaaacctcaatcggattcagcaaaggaatggt 	682
v.2	823	gttattatcactacataccaaatgttaataactggcagcaactttc 	872
v.1	683	gttattatcactacataccaaatgttaataactggcagcaactttc 	732
v.2	873	aagcttttaggggccaagagtttggtggtgggactatgtcatcctcgatgaag 	922
v.1	733	aagcttttaggggccaagagtttggtggtgggactatgtcatcctcgatgaag 	782
v.2	923	cacataaaaataaaaacctcatctactaagtcagcaatatgtgctcgtgct 	972
v.1	783	cacataaaaataaaaacctcatctactaagtcagcaatatgtgctcgtgct 	832
v.2	973	attcctgcaagtaatcgctcctcctcacaggaaccccaatccagaataa 	1022
v.1	833	attcctgcaagtaatcgctcctcctcacaggaaccccaatccagaataa 	882
v.2	1023	tttacaagaactatggtccctatttgattttgcttgtaagggtccctgc 	1072
v.1	883	tttacaagaactatggtccctatttgattttgcttgtaagggtccctgc 	932
v.2	1073	tggaacattaaaaacttttaagatggagtatgaaaatcctattactaga 	1122
v.1	933	tggaacattaaaaacttttaagatggagtatgaaaatcctattactaga 	982
v.2	1123	gcaagagagaaggatgctaccccaggagaaaaagccttgggattttaa 	1172
v.1	983	gcaagagagaaggatgctaccccaggagaaaaagccttgggattttaa 	1032
v.2	1173	atctgaaaacttaatggcaatcataaaacctattttctcaggaggacta 	1222
v.1	1033	atctgaaaacttaatggcaatcataaaacctattttctcaggaggacta 	1082
v.2	1223	aagaagacgtacagaagaaaaagtcaagcaaccagaggccagactta 	1272
v.1	1083	aagaagacgtacagaagaaaaagtcaagcaaccagaggccagactta 	1132
v.2	1273	gaaaagaatccagatggtgatgccatttgatgaaatgccttccctttccag 	1322
v.1	1133	gaaaagaatccagatggtgatgccatttgatgaaatgccttccctttccag 	1182
v.2	1323	gaaaaatgatttaattatttggatacgacttgtgcctttacaagaagaaa 	1372

v.1	1183	 gaaaaaatgatttaattatttggatacgacttgtgcctttacaagaagaaa	1232
v.2	1373	tatacaggaaatttgtgtctttagatcatatcaaggagttgctaattggag	1422
v.1	1233	 tatacaggaaatttgtgtctttagatcatatcaaggagttgctaattggag	1282
v.2	1423	acgcgctcacctttggctgagctaggtgtcttaaagaagctgtgtgatca	1472
v.1	1283	 acgcgctcacctttggctgagctaggtgtcttaaagaagctgtgtgatca	1332
v.2	1473	tcttaggctgctgtctgcacgggcttgttgtttgctaaatcttgggacat	1522
v.1	1333	 tcttaggctgctgtctgcacgggcttgttgtttgctaaatcttgggacat	1382
v.2	1523	tctctgctcaagatggaaatgagggggaagattccccagatgtggaccat	1572
v.1	1383	 tctctgctcaagatggaaatgagggggaagattccccagatgtggaccat	1432
v.2	1573	attgatcaagtaactgatgacacattgatggaagaatctggaaaaatgat	1622
v.1	1433	 attgatcaagtaactgatgacacattgatggaagaatctggaaaaatgat	1482
v.2	1623	attcctaattggacctacttaagaggctgagagatgagggacatcaaactc	1672
v.1	1483	 attcctaattggacctacttaagaggctgagagatgagggacatcaaactc	1532
v.2	1673	tgggtgttttctcaatcgaggcaaatcttaaacatcattgaacgcctctta	1722
v.1	1533	 tgggtgttttctcaatcgaggcaaatcttaaacatcattgaacgcctctta	1582
v.2	1723	aagaataggcactttaagacattgcgaatcgatgggacagttactcatct	1772
v.1	1583	 aagaataggcactttaagacattgcgaatcgatgggacagttactcatct	1632
v.2	1773	tttggaaacgagaaaaagaattaacttattccagcaaaaataagattact	1822
v.1	1633	 tttggaaacgagaaaaagaattaacttattccagcaaaaataagattact	1682
v.2	1823	ctgtttttctgcttaccactcaagtaggtggtgtcggtttaacattaact	1872
v.1	1683	 ctgtttttctgcttaccactcaagtaggtggtgtcggtttaacattaact	1732
v.2	1873	gcagcaactagagtgggtcatttttgaccctagctggaatcctgcaactga	1922
v.1	1733	 gcagcaactagagtgggtcatttttgaccctagctggaatcctgcaactga	1782
v.2	1923	tgctcaagctgtggatagagtttacggaattggacaaaaagagaatgttg	1972
v.1	1783	 tgctcaagctgtggatagagtttacggaattggacaaaaagagaatgttg	1832
v.2	1973	tggtttataggctaatacacttgtgggactgtagaggaaaaaatatacaga	2022
v.1	1833	 tggtttataggctaatacacttgtgggactgtagaggaaaaaatatacaga	1882
v.2	2023	agacagggttttcaaggactcattaataagacaaactactggtgaaaaaaa	2072
v.1	1883	 agacagggttttcaaggactcattaataagacaaactactggtgaaaaaaa	1932
v.2	2073	gaaccctttccgatatttttagtaaacagaattaagagagctctttacaa	2122
v.1	1933	 gaaccctttccgatatttttagtaaacagaattaagagagctctttacaa	1982

v.2	2123	tcgaggatcttcagaactctgtaacccagctgcagcttcagtcctttgcat	2172
v.1	1983	tcgaggatcttcagaactctgtaacccagctgcagcttcagtcctttgcat	2032
v.2	2173	gctgctcagaggaaatctgatataaaactagatgaacatattgcctacct	2222
v.1	2033	gctgctcagaggaaatctgatataaaactagatgaacatattgcctacct	2082
v.2	2223	gcagtcctttggggatagctggaatctcagaccatgatttgatgtacacat	2272
v.1	2083	gcagtcctttggggatagctggaatctcagaccatgatttgatgtacacat	2132
v.2	2273	gtgatctgtctgttaaagaagagcttgatgtggtagaagaatctcactat	2322
v.1	2133	gtgatctgtctgttaaagaagagcttgatgtggtagaagaatctcactat	2182
v.2	2323	attcaacaaagggttcagaaagctcaattcctcgttgaattcgagtcotca	2372
v.1	2183	attcaacaaagggttcagaaagctcaattcctcgttgaattcgagtcotca	2232
v.2	2373	aaataaagagttcctgatggaacaacaagaactagaaatgagggggcct	2422
v.1	2233	aaataaagagttcctgatggaacaacaagaactagaaatgagggggcct	2282
v.2	2423	ggctaagagaacctgtatttccttcttcaacaaagaagaatgccctaaa	2472
v.1	2283	ggctaagagaacctgtatttccttcttcaacaaagaagaatgccctaaa	2332
v.2	2473	ttgaataaaccacagcctcagccttcacctcttctaagtactcatcatac	2522
v.1	2333	ttgaataaaccacagcctcagccttcacctcttctaagtactcatcatac	2382
v.2	2523	tcaggaagaagatatcagttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatc	2572
v.1	2383	tcaggaagaagatatcagttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatc	2432
v.2	2573	tgcccaaaagaggggtgagaacaagatctctccagtataaagggtgaatggt	2622
v.1	2433	tgcccaaaagaggggtgagaacaagatctctccagtataaagggtgaatggt	2482
v.2	2623	accaccttgcaagatggtaaaagggtacaggtagtgctgactctatagctac	2672
v.1	2483	accaccttgcaagatggtaaaagggtacaggtagtgctgactctatagctac	2532
v.2	2673	tttaccaaaggggtttggaagtgtagaagaactttgtactaactcttcat	2722
v.1	2533	tttaccaaaggggtttggaagtgtagaagaactttgtactaactcttcat	2582
v.2	2723	tgggaatggaaaaaagcctttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaaagag	2772
v.1	2583	tgggaatggaaaaaagcctttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaaagag	2632
v.2	2773	acattacaagagggggcctaagcaagaggcactgcaagaggatcctctgga	2822
v.1	2633	acattacaagagggggcctaagcaagaggcactgcaagaggatcctctgga	2682
v.2	2823	aagttttaattatgtacttagcaaatcaaccaaagctgatattgggcaa	2872
v.1	2683	aagttttaattatgtacttagcaaatcaaccaaagctgatattgggcaa	2732
v.2	2873	atttagatcaactaaaggatgatgagattttacgtcattgcaatccttgg	2922
v.1	2733	atttagatcaactaaaggatgatgagattttacgtcattgcaatccttgg	2782

v.2	2923	cccattatattccataacaaatgaaagtcaaaatgcagaatcaaattgtatc	2972
v.1	2783	cccattatattccataacaaatgaaagtcaaaatgcagaatcaaattgtatc	2832
v.2	2973	cattattgaaatagctgatgacctttcagcatcccatagtgactgcagg	3022
v.1	2833	cattattgaaatagctgatgacctttcagcatcccatagtgactgcagg	2882
v.2	3023	atgctcaagcaagtgaggccaagttggaagaggaaccttcagcatcttca	3072
v.1	2883	atgctcaagcaagtgaggccaagttggaagaggaaccttcagcatcttca	2932
v.2	3073	ccacagtatgcatgtgatttcaatcttttcttggagactcagcagacaa	3122
v.1	2933	ccacagtatgcatgtgatttcaatcttttcttggagactcagcagacaa	2982
v.2	3123	cagacaaaatttttccagtcagtcctttagagcatgttgagaaagaaaata	3172
v.1	2983	cagacaaaatttttccagtcagtcctttagagcatgttgagaaagaaaata	3032
v.2	3173	gcttgtgtggctctgcacctaattccagagcagggtttgtgcatagcaaa	3222
v.1	3033	gcttgtgtggctctgcacctaattccagagcagggtttgtgcatagcaaa	3082
v.2	3223	acatgtctcagttgggagttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagt	3272
v.1	3083	acatgtctcagttgggagttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagt	3132
v.2	3273	agtagttaagcaaaaatcagaagtaaaagctagaaggattgtttcagatg	3322
v.1	3133	agtagttaagcaaaaatcagaagtaaaagctagaaggattgtttcagatg	3182
v.2	3323	gcgaagatgaagatgattcttttaagatacctcaagcataaatccattc	3372
v.1	3183	gcgaagatgaagatgattcttttaagatacctcaagcataaatccattc	3232
v.2	3373	aacacatctctcttttcaattctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaac	3422
v.1	3233	aacacatctctcttttcaattctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaac	3282
v.2	3423	tccccaaaatgacatcagtcaccaggaagggttcttttcatctcaaatac	3472
v.1	3283	tccccaaaatgacatcagtcaccaggaagggttcttttcatctcaaatac	3332
v.2	3473	ccagtagtgtaaataagtcctatgaactctagaagatctctggcttctagg	3522
v.1	3333	ccagtagtgtaaataagtcctatgaactctagaagatctctggcttctagg	3382
v.2	3523	aggtctcttattaatatgggttttagaccacgtggaggacatggaggaaag	3572
v.1	3383	aggtctcttattaatatgggttttagaccacgtggaggacatggaggaaag	3432
v.2	3573	acttgacgacagcagtgaaagcaaagggtcctgaagattatccagaagaag	3622
v.1	3433	acttgacgacagcagtgaaagcaaagggtcctgaagattatccagaagaag	3482
v.2	3623	gggtggaggaaagcagtggaagcctccaagtatacagaagaggatcct	3672
v.1	3483	gggtggaggaaagcagtggaagcctccaagtatacagaagaggatcct	3532
v.2	3673	tccggagaaacactgtcttcagaaaaacaagtcagctgggttaatgacgtc	3722

v.1	3533	tccggagaaacactgtcttcagaaaacaagtccagctgggttaatgacgtc	3582
v.2	3723	taagcctagtgctctagctcaagagacctctcttggtgcccctgagcctt	3772
v.1	3583	taagcctagtgctctagctcaagagacctctcttggtgcccctgagcctt	3632
v.2	3773	tgtctggtgaacagttggttggttctccccaggataaggcggcagaggct	3822
v.1	3633	tgtctggtgaacagttggttggttctccccaggataaggcggcagaggct	3682
v.2	3823	acaaatgactatgagactcttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtg	3872
v.1	3683	acaaatgactatgagactcttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtg	3732
v.2	3873	tggaaaaatccaggaggccctaaactgcttagttaagcgcttgacataa	3922
v.1	3733	tggaaaaatccaggaggccctaaactgcttagttaagcgcttgacataa	3782
v.2	3923	aaagtgcagatcctgaagttatgctcttgactttaagtttgataagcaa	3972
v.1	3783	aaagtgcagatcctgaagttatgctcttgactttaagtttgataagcaa	3832
v.2	3973	cttaataacaattgagaatgtaacctgtttattgtattttaagtgaaac	4022
v.1	3833	cttaataacaattgagaatgtaacctgtttattgtattttaagtgaaac	3882
v.2	4023	tgaatatgaggggaatttttgttcccataattggattctttgggaacatga	4072
v.1	3883	tgaatatgaggggaatttttgttcccataattggattctttgggaacatga	3932
v.2	4073	agcattcaggccttaaggcaagaaagatctcaaaaagcaactctgcacctg	4122
v.1	3933	agcattcaggccttaaggcaagaaagatctcaaaaagcaactctgcacctg	3982
v.2	4123	caacgccccccactccatagctctggtattctgagcactagcttaatat	4172
v.1	3983	caacgccccccactccatagctctggtattctgagcactagcttaatat	4032
v.2	4173	cttcacttgaatattcttatatttttaggcataattctataaatttaactgt	4222
v.1	4033	cttcacttgaatattcttatatttttaggcataattctataaatttaactgt	4082
v.2	4223	gttggttcttggaagttttgtaaaattattctggtcattcttaatttta	4272
v.1	4083	gttggttcttggaagttttgtaaaattattctggtcattcttaatttta	4132
v.2	4273	ctctgaaagtgatcatctttgtatataacagttcagataagaaaattaaa	4322
v.1	4133	ctctgaaagtgatcatctttgtatataacagttcagataagaaaattaaa	4182
v.2	4323	gttactttttctc	4334
v.1	4183	gttactttttctc	4194

Tabla LIV(a). Secuencias peptídicas de proteína codificada por 273P4B7 v.2 (SEC ID N°: 113)

MGLGKTVQII	AFLSGMFDAS	LVNHVLLIMP	TNLINTWVKE	FIKWTPGMRV	KTFHGPSKDE	60
RTRNLNRIQQ	RNGVIITTYQ	MLINNWOQLS	SFRGQEFVWD	YVILDEAHKI	KTSSTKSAIC	120
ARAIPASNRL	LLTGTPIQNN	LQELWSLFDF	ACQGSLLGTL	KTFKMEYENP	ITRAREKDAT	180
PGEKALGFKI	SENLMAIKIP	YFLRRTKEDV	QKKKSSNPEA	RLNEKNPDVD	AICEMPSLSR	240
KNDLIWIRL	VPLQEEIYRK	FVSLDHIEL	LMETRSPLE	LGVLKKLCDH	PRLLSARACC	300
LLNLGTFSAQ	DGNEGEDSPD	VDHIDQVTDD	TLMEESGKMI	FLMDLLKRLR	DEGHQTLVFS	360
QSRQILNIIE	RLLKNRHFKT	LRIDGTVTHL	LEREKRLNLF	QQNKDYSVFL	LTTQVGGVGL	420
TLTAATRVI	FDPSWNPATD	AQAVDRVYRI	GQKENVVYR	LITCGTVEEK	IYRRQVFKDS	480

LIRQTTGEKK	NPFYFSKQE	LRELFTIEDL	QNSVTQLQLQ	SLHAAQRKSD	IKLDEHIAYL	540
QSLGIAGISD	HDLMYTCDLS	VKEELDVVEE	SHYIQQRVQK	AQFLVEFESQ	NKEFLMEQQR	600
TRNEGAWLRE	PVFPSSTKKK	CPKLNKPQPO	PSPLLSTHHT	QEEDISSKMA	SVVIDDLPE	660
GEKQDLSSIK	VNVTTLDQDK	GTGSADSIAT	LPGKFGSVVEE	LCTNSSLGME	KSFATKNEAV	720
QKETLQEGPK	QEALQEDPLE	SFNYVLSKST	KADIGPNLDQ	LKDDEILRHC	NPWPIISITN	780
ESQNAESNVS	IIETADDLA	SHSALQDAQA	SEAKLEEEPS	ASSPOYACDF	NLFLEDSADN	840
RQNFSSQSLE	HVEKENSLE	SAPNSRAGFV	HSKTCLSWEF	SEKDDEPEEV	VVKAKIRSKA	900
RRIVSDGEDE	DDSPKDTSSI	NPFNTSLFQF	SSVKQFDAST	PKNDISPPGR	FFSSQIPSSV	960
NKSMNSRRSL	ASRRSLINMV	LDHVEDMEER	LDDSSSEAKGP	EDYPEEGVEE	SSGEASKYTE	1020
EDPSGETLSS	ENKSSWLMTS	KPSALAQETS	LGAPPEPLSGE	QLVGSPQDKA	AEATNDYETL	1080
VKRGKELKEC	GKIQEALNCL	VKALDIKSAD	PEVMLLTLSL	YKQLNNN		1127

Tabla LV(a). Alineamiento de secuencias de aminoácidos de 273P4B7 v.2 (SEC ID N°: 114) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 115)

v.2	1	MGLGKTVQIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWVKEFIKWTPGMRV	50
v.1	124	MGLGKTVQIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWVKEFIKWTPGMRV	173
v.2	51	KTPHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIITTYQMLINNQQQLSSFRGQEFVWD	100
v.1	174	KTFHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIITTYQMLINNQQQLSSFRGQEFVWD	223
v.2	101	YVILDEAHKIKTSSTKSAICARAIPASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDF	150
v.1	224	YVILDEAHKIKTSSTKSAICARAIPASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDF	273
v.2	151	ACQGSLLGTLKTFKMEYENPITRAREKDATPGEKALGFKISENLMAIIKP	200
v.1	274	ACQGSLLGTLKTFKMEYENPITRAREKDATPGEKALGFKISENLMAIIKP	323
v.2	201	YFLRRTKEDVQKKKSSNPEARLNEKNPDVDAICEMPSLSRKNDLIIWIRL	250
v.1	324	YFLRRTKEDVQKKKSSNPEARLNEKNPDVDAICEMPSLSRKNDLIIWIRL	373
v.2	251	VPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSPLAELGVLKKLCDHPRLLSARACC	300
v.1	374	VPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSPLAELGVLKKLCDHPRLLSARACC	423
v.2	301	LLNLGTFSQAQDNEGEDSPDVVDHIDQVTDITLMEESGKMIFLMDLLKRLR	350
v.1	424	LLNLGTFSQAQDNEGEDSPDVVDHIDQVTDITLMEESGKMIFLMDLLKRLR	473
v.2	351	DEGHQTLVFSQSQRQILNIIERLLKNRHFKTLRIDGTVTTHLLEREKRINLF	400
v.1	474	DEGHQTLVFSQSQRQILNIIERLLKNRHFKTLRIDGTVTTHLLEREKRINLF	523
v.2	401	QQNKDYSVFLLTTQVGGVGLTLTAATRVVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRI	450
v.1	524	QQNKDYSVFLLTTQVGGVGLTLTAATRVVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRI	573
v.2	451	GQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVFKDSLIRQTTGEKKNPFRYFSKQE	500
v.1	574	GQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVFKDSLIRQTTGEKKNPFRYFSKQE	623
v.2	501	LRELFTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQRKSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISD	550
v.1	624	LRELFTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQRKSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISD	673
v.2	551	HDLMYTCDSLVSKEELDVVEESHYIQQRVQKAQFLVEFESQNKEFLMEQQR	600
v.1	674	HDLMYTCDSLVSKEELDVVEESHYIQQRVQKAQFLVEFESQNKEFLMEQQR	723
v.2	601	TRNEGAWLREPVFPSSTKKKCPKLNKPQPOPSPLLSTHHTQBEDISSKMA	650

v.1	724	TRNEGAWLREPVPFSSSTKKKCPKLNKPQPQPSPLLSTHHTQBEDISSKMA	773
v.2	651	SVVIDDLPKKEGEKQDLSSIKVNVTTLQDGKGTGSADSIATLPKGFGSVEE	700
v.1	774	SVVIDDLPKKEGEKQDLSSIKVNVTTLQDGKGTGSADSIATLPKGFGSVEE	823
v.2	701	LCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQBALQEDPLESFNYVLSKST	750
v.1	824	LCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQBALQEDPLESFNYVLSKST	873
v.2	751	KADIGPNLDQLKDDEILRHCNPWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDLA	800
v.1	874	KADIGPNLDQLKDDEILRHCNPWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDLA	923
v.2	801	SHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYACDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLE	850
v.1	924	SHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYACDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLE	973
v.2	851	HVEKENS LCGSAPNSRAGFVHSKTCLSWEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKA	900
v.1	974	HVEKENS LCGSAPNSRAGFVHSKTCLSWEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKA	1023
v.2	901	RRIVSDGEDEDDSPKDTSSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPPGR	950
v.1	1024	RRIVSDGEDEDDSPKDTSSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPPGR	1073
v.2	951	FFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGP	1000
v.1	1074	FFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGP	1123
v.2	1001	EDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETS	1050
v.1	1124	EDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETS	1173
v.2	1051	LGAPPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQBALNCL	1100
v.1	1174	LGAPPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQBALNCL	1223
v.2	1101	VKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN	1127
v.1	1224	VKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN	1250

Tabla LII (b). Secuencia de nucleótidos de variante de transcrito 273P4B7 v.9 (SEC ID N°: 116)

aaaatgaatc	atgtgctgct	gatcatgcc	accaatctta	ttaacacttg	ggtaaaagaa	60
ttcatcaagt	ggactccagg	aatgggagtc	aaaacctttc	atggtcctag	caaggatgaa	120
cggaccagaa	acctcaatcg	gattcagcaa	aggaatgggtg	ttattatcac	tacataccaa	180
atgttaatca	ataactggca	gcaactttca	agcttttaggg	gccaagagtt	tgtgtgggac	240
tatgtcatcc	tcgatgaagc	acataaaaata	aaaacctcat	ctactaagtc	agcaatatgt	300
gctcgtgcta	ttcctgcaag	taatcgccctc	ctcctcacag	gaacccaat	ccagaataat	360
ttacaagaac	tatggtcctt	atttgatttt	gcttgtcaag	ggtccttgct	gggaacatta	420
aaaactttta	agatggagta	tgaaaatcct	attactagag	caagagagaa	ggatgctacc	480
ccaggagaaa	aagccttggg	atttaaaaata	tctgaaaact	taatggcaat	cataaaaccc	540
tattttctca	ggaggactaa	agaagacgta	cagaagaaaa	agtcaagcaa	cccagaggcc	600
agacttaatg	aaaagaatcc	agatgttgat	gccatthgtg	aaatgccttc	cctttccagg	660
aaaaatgatt	taattatttg	gatacgactt	gtgcctttac	aagaagaaat	atacaggaaa	720
tttgtgtctt	tagatcatat	caaggagtgtg	ctaattggaga	cgcgctcacc	tttggctgag	780
ctaggtgtct	taaagaagct	gtgtgatcat	cctaggctgc	tgtctgcacg	ggcttgttgt	840
ttgctaaatc	ttgggacatt	ctctgctcaa	gatggaaatg	agggggaaga	ttccccagat	900
gtggaccata	ttgatcaagt	aactgatgac	acattgatgg	aagaatctgg	aaaaatgata	960
ttcctaattg	acctacttaa	gaggctgcga	gatgaggggac	atcaaaactct	ggtgttttct	1020
caatcgaggc	aaattctaaa	catcattgaa	cgcctcttaa	agaataggca	ctttaagaca	1080
ttgcgaatcg	atgggacagt	tactcatctt	ttggaacgag	aaaaaagaat	taacttattc	1140

```

cagcaaaata aagattactc tgtttttctg cttaccactc aagtaggtgg tgtcgggtta 1200
acattaactg cagcaactag agtggtcatt tttgacccta gctggaatcc tgcaactgat 1260
gctcaagctg tggatagagt ttaccgaatt ggacaaaaag agaatgttgt ggtttatagg 1320
ctaatacactt gtgggactgt agaggaaaaa atatacagaa gacagggttt caaggactca 1380
ttaataagac aaactactgg tgaaaaaaag aaccctttcc gataatttag taaacaagaa 1440
ttaagagagc tctttacaat cgaggatctt cagaactctg taaccagct gcagottcag 1500
tctttgcatg ctgctcagag gaaatctgat ataaaaactag atgaacatat tgcctacctg 1560
cagtccttgg ggatagctgg aatctcagac catgatttga tgtacacatg tgatctgtct 1620
gttaaagaag agcttgatgt ggtagaagaa tctcactata ttcaacaaag ggttcagaaa 1680
gctcaattcc tcgttgaatt cgagtctcaa aataaagagt tcctgatgga acaacaaaga 1740
actagaaatg agggggcctg gctaagagaa cctgtatttc cttcttcaac aaagaagaaa 1800
tgccctaaat tgaataaacc acagcctcag ccttcacctc ttctaagtac tcatactact 1860
caggaagaag atatcagttc caaaatggca agtgtagtca ttgatgatct gcccaaagag 1920
ggtgagaaac aagatctctc cagtataaag gtgaatgtta ccaccttgca agatggtaaa 1980
ggtacaggta gtgctgactc tatagctact ttaccaaagg ggtttggaag tgtagaagaa 2040
ctttgtacta actcttcatt gggaatggaa aaaagctttg caactaaaaa tgaagctgta 2100
caaaaagaga cattacaaga ggggcctaag caagaggcac tgcaagagga tcctctggaa 2160
agttttaatt atgtacttag caaatcaacc aaagctgata ttgggcaaaa tttagatcaa 2220
ctaaaggatg atgagggttt acgtcattgc aatccttggc ccattatttc cataacaaat 2280
gaaagtcaaa atgcagaatc aaatgtatcc attattgaaa tagctgatga cttttcagca 2340
tcccatagtg cactgcagga tgctcaagca agtgaggcca agttggaaga ggaaccttca 2400
gcatcttcac cacagtatgc atgtgatttc aatcttttct tggaaagactc agcagacaac 2460
agacaaaatt tttccagtcg gtcttttagag catgttgaga aagaaaatag cttgtgtggc 2520
tctgcaccta atccagagc agggtttggg catagcaaaa catgtctcag ttgggagttt 2580
tctgagaaag acgatgaacc agaagaagta gtagttaaag caaaaatcag aagtaaagct 2640
agaaggattg tttcagatgg cgaagatgaa gatgattctt ttaaagatac ctcaagcata 2700
aatccattca acacatctct ctttcaattc tcactgtgta aacaatttga tgcttcaact 2760
cccaaaaatg acatcagtc accaggaagg ttcttttcat ctcaaatacc cagtagtgta 2820
aataagtcta tgaactctag aagatctctg gcttcttaga ggtctcttat taatatgggt 2880
ttagaccacg tggaggacat ggaggaaaga cttgacgaca gcagtgaagc aaagggctct 2940
gaagattatc cagaagaagg ggtggaggaa agcagtggcg aagcctccaa gtatacagaa 3000
gaggatcctt ccggagaaac actgtcttca gaaaacaagt ccagctggtt aatgacgtct 3060
aagcctagtg ctctagctca agagacctc ctgggtgcc ctgagccttt gtctggtgaa 3120
cagttgggtg gttccccca ggataaggcg gcagaggcta caaatgacta tgagactctt 3180
gtaaagcgtg gaaaagaact aaaagagtgt ggaaaaatcc aggaggccct aaactgctta 3240
gttaaagcgc ttgacataaa aagtgcagat cctgaagtta tgctcttgac tttaggtttg 3300
tataagcaac ttaataacaa ttgagaatgt aacctgttta ttgtatttta aagtgaaact 3360
gaatatgagg gaatttttgt tcccataatt ggattctttg ggaacatgaa gcattcaggc 3420
ttaaggcaag aaagatctca aaaagcaact tctgccctgc aacgcccccc actccatagt 3480
ctgggtattct gagcactagc ttaatatctt ttcacttgaa tattcttata ttttaggcac 3540
attctataaa ttttaactgt ttgtttcttg gaaagttttg taaaattatt ctgggtcattc 3600
ttaattttac tctgaaagt atcatctttg tatataacag ttcagataag aaaattaaag 3660
ttacttttct c 3671

```

Tabla LIII (b). Alineamiento de secuencias de nucleótidos de 273P4B7 v.9 (SEC ID N°: 117) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 118)

v.1	501	tttccggtatggttgatgcatcacttgtgaatcatgtgctgctgatcatg	550
		..	
v.9	1	aaaa----tgaatcatgtgctgctgatcatg	27
v.1	551	ccaaccaatcttattaacacatgggtaaaagaattcatcaagtggactcc	600
v.9	28	ccaaccaatcttattaacacttgggtaaaagaattcatcaagtggactcc	77
v.1	601	aggaatgagagtcaaaacctttcatgggtcctagcaaggatgaacggacca	650
v.9	78	aggaatgggagtcaaaacctttcatgggtcctagcaaggatgaacggacca	127
v.1	651	gaaacctcaatcggattcagcaaaggaatggtgttattatcactacatac	700
v.9	128	gaaacctcaatcggattcagcaaaggaatggtgttattatcactacatac	177
v.1	701	caaatgttaatcaataactggcagcaactttcaagctttaggggccaaga	750

v.9	178	 caaatgttaatcaataactggcagcaactttcaagctttaggggccaaga	227
v.1	751	 gtttgtgtgggactatgtcatcctcgatgaagcacataaaaataaaaacct	800
v.9	228	 gtttgtgtgggactatgtcatcctcgatgaagcacataaaaataaaaacct	277
v.1	801	 catctactaagtacagcaatatgtgctcgtgctattcctgcaagtaatcgc	850
v.9	278	 catctactaagtacagcaatatgtgctcgtgctattcctgcaagtaatcgc	327
v.1	851	 ctcctcctcacaggaaccccaatccagaataatttacaagaactatggtc	900
v.9	328	 ctcctcctcacaggaaccccaatccagaataatttacaagaactatggtc	377
v.1	901	 cctatttgattttgcttgtcaagggtcctgctgggaacattaaaaactt	950
v.9	378	 cctatttgattttgcttgtcaagggtcctgctgggaacattaaaaactt	427
v.1	951	 ttaagatggagtatgaaaatcctattactagagcaagagagaaggatgct	1000
v.9	428	 ttaagatggagtatgaaaatcctattactagagcaagagagaaggatgct	477
v.1	1001	 accccgaggagaaaaagccttgggattttaaataatctgaaaacttaatggc	1050
v.9	478	 accccgaggagaaaaagccttgggattttaaataatctgaaaacttaatggc	527
v.1	1051	 aatcataaaaccctattttctcaggaggactaaagaagacgtacagaaga	1100
v.9	528	 aatcataaaaccctattttctcaggaggactaaagaagacgtacagaaga	577
v.1	1101	 aaaagtcaagcaaccagaggccagacttaatgaaaagaatccagatgtt	1150
v.9	578	 aaaagtcaagcaaccagaggccagacttaatgaaaagaatccagatgtt	627
v.1	1151	 gatgccattttgtgaaatgccttccctttccaggaaaaatgatttaattat	1200
v.9	628	 gatgccattttgtgaaatgccttccctttccaggaaaaatgatttaattat	677
v.1	1201	 ttggatacgacttgtgcctttacaagaagaaatatacaggaaatttgtgt	1250
v.9	678	 ttggatacgacttgtgcctttacaagaagaaatatacaggaaatttgtgt	727
v.1	1251	 cttttagatcatatcaaggagttgctaattggagacgcgctcacctttggct	1300
v.9	728	 cttttagatcatatcaaggagttgctaattggagacgcgctcacctttggct	777
v.1	1301	 gagctaggtgtcttaagaagctgtgtgatcatcctaggtgctgtctgc	1350
v.9	778	 gagctaggtgtcttaagaagctgtgtgatcatcctaggtgctgtctgc	827
v.1	1351	 acgggcttgttgtttgctaaatcttgggacattctctgctcaagatggaa	1400
v.9	828	 acgggcttgttgtttgctaaatcttgggacattctctgctcaagatggaa	877
v.1	1401	 atgagggggaagattccccagatgtggaccatattgatcaagtaactgat	1450
v.9	878	 atgagggggaagattccccagatgtggaccatattgatcaagtaactgat	927
v.1	1451	 gacacattgatggaagaatctggaaaaatgatattcctaattggacctact	1500
v.9	928	 gacacattgatggaagaatctggaaaaatgatattcctaattggacctact	977

v.1	1501	taagaggctgcgagatgagggacatcaaactctggtgttttctcaatcga	1550
v.9	978	taagaggctgcgagatgagggacatcaaactctggtgttttctcaatcga	1027
v.1	1551	ggcaaattctaaacatcattgaacgcctcttaaagaataggcactttaag	1600
v.9	1028	ggcaaattctaaacatcattgaacgcctcttaaagaataggcactttaag	1077
v.1	1601	acattgcgaatcgatgggacagttactcatcttttggaaacgagaaaaag	1650
v.9	1078	acattgcgaatcgatgggacagttactcatcttttggaaacgagaaaaag	1127
v.1	1651	aattaacttattccagcaaaaataaagattactctgtttttctgcttacca	1700
v.9	1128	aattaacttattccagcaaaaataaagattactctgtttttctgcttacca	1177
v.1	1701	ctcaagtaggtggtgtcggtttaacattaactgcagcaactagagtgggtc	1750
v.9	1178	ctcaagtaggtggtgtcggtttaacattaactgcagcaactagagtgggtc	1227
v.1	1751	atttttgaccctagctggaatcctgcaactgatgctcaagctgtggatag	1800
v.9	1228	atttttgaccctagctggaatcctgcaactgatgctcaagctgtggatag	1277
v.1	1801	agtttaccgaattggacaaaaagagaatggtgtggtttataggctaataca	1850
v.9	1278	agtttaccgaattggacaaaaagagaatggtgtggtttataggctaataca	1327
v.1	1851	cttgtgggactgtagaggaaaaaatatacagaagacagggtttcaaggac	1900
v.9	1328	cttgtgggactgtagaggaaaaaatatacagaagacagggtttcaaggac	1377
v.1	1901	tcattaataagacaaactactggtgaaaaaaagaaccctttccgatattt	1950
v.9	1378	tcattaataagacaaactactggtgaaaaaaagaaccctttccgatattt	1427
v.1	1951	tagtaaacagaattaagagagctctttacaatcgaggatcttcagaact	2000
v.9	1428	tagtaaacagaattaagagagctctttacaatcgaggatcttcagaact	1477
v.1	2001	ctgtaaccagctgcagcttcagctctttgcatgctgctcagaggaaatct	2050
v.9	1478	ctgtaaccagctgcagcttcagctctttgcatgctgctcagaggaaatct	1527
v.1	2051	gatataaaactagatgaacatattgcctacctgcagctctttggggatagc	2100
v.9	1528	gatataaaactagatgaacatattgcctacctgcagctctttggggatagc	1577
v.1	2101	tggaaatctcagaccatgatttgatgtacacatgtgatctgtctgttaaag	2150
v.9	1578	tggaaatctcagaccatgatttgatgtacacatgtgatctgtctgttaaag	1627
v.1	2151	aagagcttgatgtggtagaagaatctcactatattcaacaaaggggttcag	2200
v.9	1628	aagagcttgatgtggtagaagaatctcactatattcaacaaaggggttcag	1677
v.1	2201	aaagctcaattcctcggtgaattcgagctctcaaaaataaagagttcctgat	2250
v.9	1678	aaagctcaattcctcggtgaattcgagctctcaaaaataaagagttcctgat	1727
v.1	2251	ggaacaacaaagaactagaaatgagggggcctggctaagagaacctgtat	2300
v.9	1728	ggaacaacaaagaactagaaatgagggggcctggctaagagaacctgtat	1777

v.1	2301	ttccttcttcaacaaagaagaaatgccctaaattgaataaaccacagcct	2350
v.9	1778	ttccttcttcaacaaagaagaaatgccctaaattgaataaaccacagcct	1827
v.1	2351	cagccttcacctcttctaagtactcatcatactcaggaagaagatatcag	2400
v.9	1828	cagccttcacctcttctaagtactcatcatactcaggaagaagatatcag	1877
v.1	2401	ttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatctgcccaaagaggggtgaga	2450
v.9	1878	ttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatctgcccaaagaggggtgaga	1927
v.1	2451	aacaagatctctccagtataaagggtgaatgttaccaccttgcaagatggt	2500
v.9	1928	aacaagatctctccagtataaagggtgaatgttaccaccttgcaagatggt	1977
v.1	2501	aaaggtagcaggtagtgctgactctatagctactttaccaaaggggtttgg	2550
v.9	1978	aaaggtagcaggtagtgctgactctatagctactttaccaaaggggtttgg	2027
v.1	2551	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	2600
v.9	2028	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	2077
v.1	2601	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaagagacattacaagagggggcct	2650
v.9	2078	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaagagacattacaagagggggcct	2127
v.1	2651	aagcaagaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	2700
v.9	2128	aagcaagaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	2177
v.1	2701	tagcaaatcaaccaagctgatattgggccaatttagatcaactaaagg	2750
v.9	2178	tagcaaatcaaccaagctgatattgggccaatttagatcaactaaagg	2227
v.1	2751	atgatgagattttacgtcattgcaatccttggcccattatttccataaca	2800
v.9	2228	atgatgagattttacgtcattgcaatccttggcccattatttccataaca	2277
v.1	2801	aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	2850
v.9	2278	aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	2327
v.1	2851	tgacctttcagcatcccatagtgactgcaggatgctcaagcaagtgagg	2900
v.9	2328	tgacctttcagcatcccatagtgactgcaggatgctcaagcaagtgagg	2377
v.1	2901	ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	2950
v.9	2378	ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	2427
v.1	2951	ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaattttccag	3000
v.9	2428	ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaattttccag	2477
v.1	3001	tcagtccttttagagcatgttgagaaagaaaatagcttgtgtggctctgcac	3050
v.9	2478	tcagtccttttagagcatgttgagaaagaaaatagcttgtgtggctctgcac	2527
v.1	3051	ctaattccagagcaggggtttgtgcatagcaaacatgtctcagttgggag	3100

v.9	2528	ctaattccagagcaggggtttgtgcatagcaaaacatgtctcagttgggag	2577
v.1	3101	ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	3150
v.9	2578	ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	2627
v.1	3151	cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	3200
v.9	2628	cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	2677
v.1	3201	cttttaaagatacctcaagcataaatccattcaacacatctctctttcaa	3250
v.9	2678	cttttaaagatacctcaagcataaatccattcaacacatctctctttcaa	2727
v.1	3251	ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactcccaaaaatgacatcag	3300
v.9	2728	ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactcccaaaaatgacatcag	2777
v.1	3301	tccaccaggaagggttcttttcatctcaaataccagtagtgtaataagt	3350
v.9	2778	tccaccaggaagggttcttttcatctcaaataccagtagtgtaataagt	2827
v.1	3351	ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatatg	3400
v.9	2828	ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatatg	2877
v.1	3401	gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtg	3450
v.9	2878	gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtg	2927
v.1	3451	agcaaaggggtcctgaagattatccagaagaaggggtggaggaaagcagtg	3500
v.9	2928	agcaaaggggtcctgaagattatccagaagaaggggtggaggaaagcagtg	2977
v.1	3501	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttccggagaaacactgtct	3550
v.9	2978	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttccggagaaacactgtct	3027
v.1	3551	tcagaaaacaagtcagctggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	3600
v.9	3028	tcagaaaacaagtcagctggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	3077
v.1	3601	tcaagagacctctcttgggtgccctgagccttctgtctggtgaacagttgg	3650
v.9	3078	tcaagagacctctcttgggtgccctgagccttctgtctggtgaacagttgg	3127
v.1	3651	ttggttctccccaggataaaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	3700
v.9	3128	ttggttccccccaggataaaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	3177
v.1	3701	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtgtggaaaaatccaggaggc	3750
v.9	3178	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtgtggaaaaatccaggaggc	3227
v.1	3751	cctaaactgcttagttaagcgcttgacataaaaagtgcagatcctgaag	3800
v.9	3228	cctaaactgcttagttaagcgcttgacataaaaagtgcagatcctgaag	3277
v.1	3801	ttatgctcttgactttaagtttgataagcaacttaataacaattgagaa	3850
v.9	3278	ttatgctcttgactttaagtttgataagcaacttaataacaattgagaa	3327
v.1	3851	tgtaacctgtttattgtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt	3900

v.9	3328	 tgtaacctgtttattgtattttaagtgaaactgaatatgaggggaatttt	3377
v.1	3901	tggtcccataattggattctttgggaacatgaagcattcaggcttaaggc	3950
v.9	3378	 tggtcccataattggattctttgggaacatgaagcattcaggcttaaggc	3427
v.1	3951	aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccctgcaacgccccccactccat	4000
v.9	3428	 aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccctgcaacgccccccactccat	3477
v.1	4001	agtctgggtattctgagcactagcttaatatcttctcacttgaatattctt	4050
v.9	3478	 agtctgggtattctgagcactagcttaatatcttctcacttgaatattctt	3527
v.1	4051	atatttttaggcatattctataaatttaactgtgttggttcttggaagtt	4100
v.9	3528	 atatttttaggcatattctataaatttaactgtgttggttcttggaagtt	3577
v.1	4101	ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	4150
v.9	3578	 ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	3627
v.1	4151	ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	4194
v.9	3628	 ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	3671

Tabla LIV (b). Secuencias peptídicas de proteína codificada por 273P4B7 v.9 (SEC ID N°: 119)

MNHVLLIMPT	NLINTWVKEF	IKWTPGMGVK	TFHGPSKDER	TRNLNRIQQR	NGVIITTYQM	60
LINNWOQLSS	FRGQEFVWDY	VILDEAHKIK	TSSTKSAICA	RAIPASNRLI	LTGTPIQNNL	120
QELWSLFDF	CQGSLLGLTK	TFKMEYENPI	TRAREKDATP	GEKALGFKIS	ENLMAIKPY	180
FLRRTKEDVQ	KKKSSNPEAR	LNEKNPDVDA	ICEMPSLSRK	NDLIWIRLV	PLQEEIYRKF	240
VSLDHIKELL	METRSPLAEL	GVLKKLCDHP	RLLSARACCL	LNLGTFSAQD	GNEGEDSPDV	300
DHIDQVTD	LMEESGKMIF	LMDLLKRLRD	EGHQTIVFSQ	SRQILNIIEE	LLKNRHFCTL	360
RIDGTVTHLL	EREKRINLFQ	QNKDYSVFL	TTQVGGVGLT	LTAATRVVIF	DPSWNPATDA	420
QAVDRVYRIG	QKENVVVYRL	ITCGTVEEKI	YRRQVFKDSL	IRQTTGEKKN	PFRYFSKQEL	480
RELFTIEDLQ	NSVTQLQLQS	LHAAQRKSDI	KLDEHIAYLQ	SLGIAGISDH	DLMYTCDLSV	540
KEELDVVEES	HYIQQRVQKA	QFLVEFESQN	KEFLMEQORT	RNEGAWLREP	VFPSSTKKKC	600
PKLNKPQPP	SPLLSTHTQ	EEDISSKMAS	VVIDDLPEKE	EKQDLSSIKV	NVTTLQDGKG	660
TGSADSIATL	PKGFGSVEEL	CTNSSLGMEK	SFATKNEAVQ	KETLQEGPKQ	EALQEDPLES	720
FNYVLSKSTK	ADIGPNLDQL	KDDEVLRHCN	PWPIISITNE	SQNAESNVS	IEIADDLSAS	780
HSALQDAQAS	EAKLEEPSA	SSPQYACDFN	LFLEDSADNR	QNFSSQSLEH	VEKENSLEGS	840
APNSRAGFVH	SKTCLSWFEF	EKDEPEEVV	VKAKIRSKAR	RIVSDGEDED	DSFKDTSSIN	900
PFNTSLFQFS	SVKQPDASTP	KNDISPPGRF	FSSQIPSSVN	KSMNSRRSLA	SRRSLINMVL	960
DHVEDMEERL	DDSSEAKGPE	DYPEEGVEES	SGEASKYTEE	DPSGETLSSE	NKSSWLMTSK	1020
PSALAQETSL	GAPEPLSGEQ	LVGSPQDKAA	EATNDYETLV	KRGKELKECG	KIQEALNCLV	1080
KALDIKSADP	EVMLLTLSLY	KQLNNN				1106

Tabla LV (b). Alineamiento de secuencias de aminoácidos de 273P4B7 v.9 (SEC ID N°: 120) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 121)

v.1	101	KEGIAFLYSLYRDGRKGGILADDMGLGKTVQIIAFLSGMPDASLVNHVLL	150
		:	
v.9	1	MNHVLL	6
v.1	151	IMPTNLINTWVKEFIKWTPGMRVKTFHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIIT	200
v.9	7	IMPTNLINTWVKEFIKWTPGMGVKTFHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIIT	56
v.1	201	TYQMLINNWQQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKSAICARAIPAS	250
v.9	57	TYQMLINNWQQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKSAICARAIPAS	106

v.1	251	NRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQGSLLGLTKTFKMEYENPITRAREK	300
v.9	107	NRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQGSLLGLTKTFKMEYENPITRAREK	156
v.1	301	DATPGEKALGFKISENLMIAIKPYFLRRTKEDVQKKSSNPEARLNEKNP	350
v.9	157	DATPGEKALGFKISENLMIAIKPYFLRRTKEDVQKKSSNPEARLNEKNP	206
v.1	351	DVDAICEMPSLSRKNDLIWIRLVPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSP	400
v.9	207	DVDAICEMPSLSRKNDLIWIRLVPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSP	256
v.1	401	LAELGVLKKLCDHPRLLSARACCLLNLTGTFSAQDNEGEDSPDVDHIDQV	450
v.9	257	LAELGVLKKLCDHPRLLSARACCLLNLTGTFSAQDNEGEDSPDVDHIDQV	306
v.1	451	TDDTLMEEESGKMIFLMDLLKRLRDEGHQTLVFSQSRQILNIERLLKNRH	500
v.9	307	TDDTLMEEESGKMIFLMDLLKRLRDEGHQTLVFSQSRQILNIERLLKNRH	356
v.1	501	FKTLRIDGTVTHLLEREKRINLFQONKDYSVFLTTQVGGVGLTLTAATR	550
v.9	357	FKTLRIDGTVTHLLEREKRINLFQONKDYSVFLTTQVGGVGLTLTAATR	406
v.1	551	VVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVF	600
v.9	407	VVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVF	456
v.1	601	KDSLIRQTTGEKKNPFRYFSKQELRELFRTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQR	650
v.9	457	KDSLIRQTTGEKKNPFRYFSKQELRELFRTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQR	506
v.1	651	KSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISDHDLMYTCDSLVSKEELDVVEESHYIQQR	700
v.9	507	KSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISDHDLMYTCDSLVSKEELDVVEESHYIQQR	556
v.1	701	VQKAQFLVEFESQNKPEFLMEQQRTTRNEGAWLREPVPSPSTKKKCPKLNKP	750
v.9	557	VQKAQFLVEFESQNKPEFLMEQQRTTRNEGAWLREPVPSPSTKKKCPKLNKP	606
v.1	751	QPQPSPLLSTHHTQEEIDISSKMASVVDDLKPEGEKQDLSSIKVNVTTLQ	800
v.9	607	QPQPSPLLSTHHTQEEIDISSKMASVVDDLKPEGEKQDLSSIKVNVTTLQ	656
v.1	801	DGKGTGSADSIATLPKGFGSVEELCTNSSLGMEKSPATKNEAVQKETLQE	850
v.9	657	DGKGTGSADSIATLPKGFGSVEELCTNSSLGMEKSPATKNEAVQKETLQE	706
v.1	851	GPKQEQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHCNPWPIIS	900
v.9	707	GPKQEQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHCNPWPIIS	756
v.1	901	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSASHSALQDAQASEAKLEEPSASSPQYA	950
v.9	757	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSASHSALQDAQASEAKLEEPSASSPQYA	806
v.1	951	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENS LCGSAPNSRAGFVHSKTCLS	1000
v.9	807	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENS LCGSAPNSRAGFVHSKTCLS	856
v.1	1001	WEFSEKDDPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	1050
v.9	857	WEFSEKDDPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	906

v.1	1051	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	1100
v.9	907	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	956
v.1	1101	NMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	1150
v.9	957	NMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	1006
v.1	1151	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	1200
v.9	1007	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	1056
v.1	1201	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	1250
v.9	1057	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	1106

Tabla LII(c). Secuencia de nucleótidos de variante de transcrito 273P4B7 v.10 (SEC ID N°: 122)

tcattaataa	gacaaactac	tgggtgaaaaa	aagaaccctt	tccgatattt	tagtaaacaa	60
gaattaagag	agctctttac	aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gctgcagctt	120
cagtctttgc	atgctgctca	gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	180
ctgcagctct	tggggatagc	tggaaatctca	gaccatgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	240
tctgttaaag	aagagcttga	tgtggtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	300
aaagctcaat	tcctcggtga	attcgagtct	caaaataaag	agttcctgat	ggaacaacaa	360
agaactagaa	atgagggggc	ctggctaaga	gaacctgtat	ttccttcttc	aacaaagaag	420
aaatgccta	aattgaataa	accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	480
actcaggaag	aagatatcag	ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgcccaca	540
gaggggtgaga	aacaagatct	ctccagtata	aagggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggg	600
taagggtacag	gtagtgtgta	ctctataact	actttacca	aggggtttgg	aagtgtagaa	660
gaactttgta	ctaactcttc	attgggaatg	gaaaaagct	ttgcaactaa	aatgaagct	720
gtacaaaaag	agacattaca	agaggggcct	aagcaggagg	cactgcaaga	ggatcctctg	780
gaaagtttta	attatgtact	tagcaaatca	accaaagctg	atattgggcc	aaatttagat	840
caactaaagc	atgatgagat	tttactgcat	tgcaatcctt	ggcccattat	ttccataaca	900
aatgaaagtc	aaaatgcaga	atcaaatgta	tccattattg	aaatagctga	tgacctttca	960
gcatcccata	gtgcaactgca	ggatgtctca	gcaagtgagg	ccaagttgga	agaggaacct	1020
tcagcatctt	caccacagta	tgcattgtgat	ttcaatcttt	tcttggaaga	ctcagcagac	1080
aacagacaaa	atttttccag	tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	1140
ggctctgcac	ctaattccaa	agcaggggtt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttggggag	1200
ttttctgaga	aagacgatga	accagaagaa	gtagtagtta	aagcaaaaat	cagaagtaaa	1260
gctagaagga	ttgtttcaga	tggcgaagat	gaagatgatt	cttttaaga	tacctcaagc	1320
ataaatccat	tcaacacatc	tctctttcaa	ttctcatctg	tgaacaatt	tgatgcttca	1380
actcccaaaa	atgacatcag	tccaccagga	aggttctttt	catctcaaat	acccagtagt	1440
gtaaataagt	ctatgaactc	tagaagatct	ctggcttcta	ggaggtctct	tattaatatg	1500
gttttagacc	acgtggagga	catggaggaa	agacttgacg	acagcagtga	agcaaaaggt	1560
cctgaagatt	atccagaaga	aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	1620
gaagaggatc	cttccggaga	aacactgtct	tcagaaaaca	agtccagctg	gttaatgacg	1680
tctaagccta	gtgctctagc	tcaagagacc	tctcttgggtg	cccctgagcc	tttgtctggt	1740
gaacagttgg	ttggttctcc	ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	1800
cttgtaaagc	gtggaaaaga	actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	1860
ttagttaaag	cgcttgacat	aaaaagtgca	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	1920
ttgtataagc	aacttaataa	caattgagaa	tgtaacctgt	ttattgtatt	ttaaagtga	1980
actgaatatg	aggggaatttt	tgttcccata	attggattct	ttgggaacat	gaagcattca	2040
ggcttaaggc	aagaaagatc	tcaaaaagca	acttctgccc	tgcaacgccc	ccactccat	2100
agtctggat	tctgagcact	agcttaatat	ttcttcactt	gaatattctt	atatttttagg	2160
catattctat	aaatttaact	gtgttgtttc	ttggaaagtt	ttgtaaaatt	attctgggtca	2220
ttcttaattt	tactctgaaa	gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	2280
aagttacttt	tctc					2294

Tabla LIII (c). Alineamiento de secuencias de nucleótidos de 273P4B7 v.10 (SEC ID N°: 123) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 124)

v.1	1901	tcattaataagacaaactactggtgaaaaaaagaaccctttccgatattt	1950

v.10	1	tcattaataagacaaactactggtgaaaaaagaaccctttccgatattt	50
v.1	1951	tagtaacaagaattaagagagctctttacaatcgaggatcttcagaact	2000
v.10	51	tagtaacaagaattaagagagctctttacaatcgaggatcttcagaact	100
v.1	2001	ctgtaaccagctgcagcttcagctcttgcagctgctcagaggaaatct	2050
v.10	101	ctgtaaccagctgcagcttcagctcttgcagctgctcagaggaaatct	150
v.1	2051	gatataaaactagatgaacatattgcctacctgcagctcttggggatagc	2100
v.10	151	gatataaaactagatgaacatattgcctacctgcagctcttggggatagc	200
v.1	2101	tggaaatctcagaccatgatttgatgtacacatgtgatctgtctgttaaag	2150
v.10	201	tggaaatctcagaccatgatttgatgtacacatgtgatctgtctgttaaag	250
v.1	2151	aagagcttgatgtggtagaagaatctcactatattcaacaaaggggtcag	2200
v.10	251	aagagcttgatgtggtagaagaatctcactatattcaacaaaggggtcag	300
v.1	2201	aaagctcaattcctcgttgaaatcgagctctcaaaataaagagttcctgat	2250
v.10	301	aaagctcaattcctcgttgaaatcgagctctcaaaataaagagttcctgat	350
v.1	2251	ggaacaacaaagaactagaaatgagggggcctggctaagagaacctgtat	2300
v.10	351	ggaacaacaaagaactagaaatgagggggcctggctaagagaacctgtat	400
v.1	2301	ttccttcttcaacaaagaagaatgccctaaattgaataaaccacagcct	2350
v.10	401	ttccttcttcaacaaagaagaatgccctaaattgaataaaccacagcct	450
v.1	2351	cagccttcacctcttctaagtactcatcatactcaggaagaagatatcag	2400
v.10	451	cagccttcacctcttctaagtactcatcatactcaggaagaagatatcag	500
v.1	2401	ttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatctgccaaagaggggtgaga	2450
v.10	501	ttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatctgccaaagaggggtgaga	550
v.1	2451	aacaagatctctccagtataaagggtgaatgttaccaccttgcaagatggg	2500
v.10	551	aacaagatctctccagtataaagggtgaatgttaccaccttgcaagatggg	600
v.1	2501	aaaggtagcaggtagtgctgactctatagctactttaccaaaggggttgg	2550
v.10	601	taaggtagcaggtagtgctgactctataactactttaccaaaggggttgg	650
v.1	2551	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	2600
v.10	651	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	700
v.1	2601	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaagagacattacaagaggggcct	2650
v.10	701	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaagagacattacaagaggggcct	750
v.1	2651	aagcaagaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	2700
v.10	751	aagcaggaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	800
v.1	2701	tagcaaatcaaccaaagctgatattggggcaaatttagatcaactaaagg	2750

v.10	801	 tagcaaatcaaccaagctgatattgggccaatttagatcaactaaagg	850
v.1	2751	atgatgagattttacgtcattgcaatccttggccattatttccataaca	2800
v.10	851	 atgatgagattttacgtcattgcaatccttggccattatttccataaca	900
v.1	2801	aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	2850
v.10	901	 aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	950
v.1	2851	tgacctttcagcatcccatagtgactgcaggatgctcaagcaagtgagg	2900
v.10	951	 tgacctttcagcatcccatagtgactgcaggatgctcaagcaagtgagg	1000
v.1	2901	ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	2950
v.10	1001	 ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	1050
v.1	2951	ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaattttccag	3000
v.10	1051	 ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaattttccag	1100
v.1	3001	tcagtccttagagcatgttgagaaagaaaatagcttggtggtcctgcac	3050
v.10	1101	 tcagtccttagagcatgttgagaaagaaaatagcttggtggtcctgcac	1150
v.1	3051	ctaattccagagcaggggttgcgatagcaaacatgtctcagttgggag	3100
v.10	1151	 ctaattccaaagcaggggttgcgatagcaaacatgtctcagttgggag	1200
v.1	3101	ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	3150
v.10	1201	 ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	1250
v.1	3151	cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	3200
v.10	1251	 cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	1300
v.1	3201	cttttaagataacctcaagcataaatccattcaacacatctctttcaa	3250
v.10	1301	 cttttaagataacctcaagcataaatccattcaacacatctctttcaa	1350
v.1	3251	ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactccccaaaatgacatcag	3300
v.10	1351	 ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactccccaaaatgacatcag	1400
v.1	3301	tccaccaggaagggttcttttcatctcaaataccagtagtgtaataagt	3350
v.10	1401	 tccaccaggaagggttcttttcatctcaaataccagtagtgtaataagt	1450
v.1	3351	ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatag	3400
v.10	1451	 ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatag	1500
v.1	3401	gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtga	3450
v.10	1501	 gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtga	1550
v.1	3451	agcaaagggtcctgaagattatccagaagaagggtggaggaaagcagtg	3500
v.10	1551	 agcaaagggtcctgaagattatccagaagaagggtggaggaaagcagtg	1600

v.1	3501	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttccggagaaacactgtct	3550
v.10	1601	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttccggagaaacactgtct	1650
v.1	3551	tcagaaaacaagtcagctgggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	3600
v.10	1651	tcagaaaacaagtcagctgggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	1700
v.1	3601	tcaagagacctctcttgggtgccctgagccttctgtctgggtgaacagttgg	3650
v.10	1701	tcaagagacctctcttgggtgccctgagccttctgtctgggtgaacagttgg	1750
v.1	3651	ttgggttctccccaggataaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	3700
v.10	1751	ttgggttctccccaggataaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	1800
v.1	3701	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtgtggaaaaatccaggagggc	3750
v.10	1801	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtgtggaaaaatccaggagggc	1850
v.1	3751	cctaaactgcttagttaaaagcgttgacataaaaagtgcagatcctgaag	3800
v.10	1851	cctaaactgcttagttaaaagcgttgacataaaaagtgcagatcctgaag	1900
v.1	3801	ttatgctcttgactttaagtttgtataagcaacttaataacaattgagaa	3850
v.10	1901	ttatgctcttgactttaagtttgtataagcaacttaataacaattgagaa	1950
v.1	3851	tgtaacctggttatttggtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt	3900
v.10	1951	tgtaacctggttatttggtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt	2000
v.1	3901	tgttcccataaattggattcttttgggaacatgaagcattcagggttaagggc	3950
v.10	2001	tgttcccataaattggattcttttgggaacatgaagcattcagggttaagggc	2050
v.1	3951	aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccttgcaacgccccccactccat	4000
v.10	2051	aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccttgcaacgccccccactccat	2100
v.1	4001	agtctgggtattctgagcactagcttaatatcttcttacttgaatatctct	4050
v.10	2101	agtctgggtattctgagcactagcttaatatcttcttacttgaatatctct	2150
v.1	4051	atatttttaggcataattctataaatttaactgtgttgtttcttggaaggtt	4100
v.10	2151	atatttttaggcataattctataaatttaactgtgttgtttcttggaaggtt	2200
v.1	4101	ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	4150
v.10	2201	ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	2250
v.1	4151	ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	4194
v.10	2251	ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	2294

Tabla LIV(c). Secuencias peptídicas de proteína codificada por 273P4B7 v.10 (SEC ID N°: 125)

MEKSFATKNE	AVQKETLQEG	PKQEALQEDP	LESFNYVLSK	STKADIGPNL	DQLKDDEILR	60
HCNPWPISI	TNESQNAESN	VSIIELADDL	SASHSALQDA	QASEAKLEE	PSASSPQYAC	120
DFNLFLEDSA	DNRQNFSSQS	LEHVEKENSL	CGSAPNSKAG	FVHSTCLSW	EFSEKDDEPE	180
EVVVKAKIRS	KARRIVSDGE	DEDDSPKDT	SINPFNTSLF	QFSSVKQFDA	STPKNDISPP	240
GRFFSSQIPS	SVNKSMSRR	SLASRRSLIN	MVLHDHVEDME	ERLDDSSSEAK	GPEDYPEEGV	300
EESSGEASKY	TEEDPSGETL	SSENKSSWLM	TSKPSALAQE	TSLGAPEPLS	GEQLVGSPQD	360
KAAEATNDYE	TLVKRGKELK	ECGKIQEALN	CLVKALDIKS	ADPEVMLLT	SLYKQLNNN	419

Tabla LV(c). Alineamiento de secuencias de aminoácidos de 273P4B7 v.10 (SEC ID N°: 126) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 127)

v.1	801	DGKGTGSADSIATLPKGFGSVEELCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQE	850
v.10	1	MEKSFATKNEAVQKETLQE	19
v.1	851	GPKQEALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHHCNPWPIIS	900
v.10	20	GPKQEALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHHCNPWPIIS	69
v.1	901	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSASHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYA	950
v.10	70	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSASHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYA	119
v.1	951	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENSLCGSAPNSRAGFVHSTCL	1000
v.10	120	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENSLCGSAPNSKAGFVHSTCL	169
v.1	1001	WEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	1050
v.10	170	WEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	219
v.1	1051	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	1100
v.10	220	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	269
v.1	1101	NMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	1150
v.10	270	NMVLHDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	319
v.1	1151	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	1200
v.10	320	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	369
v.1	1201	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	1250
v.10	370	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	419

Tabla LII (d). Secuencia de nucleótidos de variante de transcrito 273P4B7 v.11 (SEC ID N°: 128)

ggcagcagggc	caccttgcaa	gatggtaaag	gtacaggtag	tgctgactct	atagctactt	60
taccaaaggg	gtttggaagt	gtagaagaac	tttgtactaa	ctcttcattg	ggaatggaaa	120
aaagctttgc	aactaaaaat	gaagctgtac	aaaaagagac	attacaagag	gggcctaagc	180
aagaggcact	gcaagaggat	cctctggaaa	gttttaatta	tgtacttagc	aaatcaacca	240
aagctgatat	tgggccaaat	ttagatcaac	taaaggatga	tgagatttta	cgctattgca	300
atccttggcc	cattatttcc	ataacaaatg	aaagtcaaaa	tgcagaatca	aatgtatcca	360
ttattgaaat	agctgatgac	ctttcagcat	cccatagtgc	actgcaggat	gctcaagcaa	420
gtgaggccaa	gttggaagag	gaaccttcag	catcttcacc	acagtatgca	tgtgatttca	480
atcttttctt	ggaagactca	gcagacaaca	gacaaaattt	ttccagtcag	tcttttagagc	540
atgttgagaa	agaaaatagc	ttgtgtggct	ctgcacctaa	ttccagagca	gggtttgtgc	600
atagcaaaac	atgtctcagt	tgggagtttt	ctgagaaaga	cgatgaacca	gaagaagtag	660
tagttaaagc	aaaaatcaga	agtaaagcta	gaaggattgt	ttcagatggc	gaagatgaag	720
atgattcttt	taaagatacc	tcaagcataa	atccattcaa	cacatctctc	tttcaattct	780
catctgtgaa	acaatttgat	gcttcaactc	ccaaaaatga	catcagtcca	ccaggaaggt	840
tcttttcttc	tcaaataccc	agtagtgtaa	ataagtctat	gaactctaga	agatctctgg	900
cttctaggag	gtctcttatt	aatatgggtt	tagaccacgt	ggaggacatg	gaggaaagac	960
ttgacgacag	cagtgaagca	aagggtcctg	aagattatcc	agaagaaggg	gtggaggaaa	1020
gcagtggcga	agcctccaag	tatacagaag	aggatccttc	cggagaaaca	ctgtcttcag	1080
aaaacaagtc	cagctgggta	atgacgtcta	agcctagtgc	tctagctcaa	gagacctctc	1140
ttggtgcccc	tgagcctttg	tctggtgaac	agttggttgg	ttctccccag	gataaggcgg	1200
cagaggctac	aaatgactat	gagactcttg	taaagcgtgg	aaaagaacta	aaagagtgtg	1260
gaaaaatcca	ggaggcccta	aactgcttag	ttaaagcgct	tgacataaaa	agtgacagatc	1320
ctgaagttat	gctcttgact	ttaaagttgt	ataagcaact	taataacaat	tgagaatgta	1380
acctgtttat	tgtattttta	agtgaactg	aatatgaggg	aatttttgtt	occataattg	1440
gattcttttg	gaacatgaag	cattcaggct	taaggcaaga	aagatctcaa	aaagcaactt	1500
ctgccctgca	acgcccccca	ctccatagtc	tggtattctg	agcactagct	taatatctct	1560
tcacttgaat	attctttatat	tttaggcata	ttctataaat	ttaactgtgt	tgtttcttgg	1620
aaagttttgt	aaaattatct	tggtcattct	taattttact	ctgaaagtga	tcactctttgt	1680
atataacagt	tcagataaga	aaattaaagt	tactttttct			1720

Tabla LIII (d). Alineamiento de secuencias de nucleótidos de 273P4B7 v.11 (SEC ID N°: 129) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 130)

v.1	2451	aacaagatctctccaggtataaaggtgaatgttaccacottgcaagatggg	2500
v.11	10	ccacottgcaagatggg	26
v.1	2501	aaaggtacaggtagtgtgactctatagctactttaccaaaggggtttgg	2550
v.11	27	aaaggtacaggtagtgtgactctatagctactttaccaaaggggtttgg	76
v.1	2551	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	2600
v.11	77	aagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaatggaaaaagct	126
v.1	2601	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaaagagacattacaagaggggcct	2650
v.11	127	ttgcaactaaaaatgaagctgtacaaaaagagacattacaagaggggcct	176
v.1	2651	aagcaagaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	2700
v.11	177	aagcaagaggcactgcaagaggatcctctggaaagttttaattatgtact	226
v.1	2701	tagcaaatcaaccaaagctgatattgggccaatttagatcaactaaagg	2750
v.11	227	tagcaaatcaaccaaagctgatattgggccaatttagatcaactaaagg	276
v.1	2751	atgatgagattttacgtcattgcaatccttggcccattatttccataaca	2800
v.11	277	atgatgagattttacgtcattgcaatccttggcccattatttccataaca	326
v.1	2801	aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	2850
v.11	327	aatgaaagtcaaaatgcagaatcaaatgtatccattattgaaatagctga	376
v.1	2851	tgacctttcagcatcccatagtgcaactgcaggatgctcaagcaagtgagg	2900
v.11	377	tgacctttcagcatcccatagtgcaactgcaggatgctcaagcaagtgagg	426
v.1	2901	ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	2950
v.11	427	ccaagttggaagaggaaccttcagcatcttcaccacagtatgcatgtgat	476
v.1	2951	ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaatttttccag	3000
v.11	477	ttcaatcttttcttgggaagactcagcagacaacagacaaaatttttccag	526
v.1	3001	tcagtcttttagagcatgttgagaaagaaaatagcttgtgtggctctgcac	3050
v.11	527	tcagtcttttagagcatgttgagaaagaaaatagcttgtgtggctctgcac	576
v.1	3051	ctaattccagagcaggggtttgtgcatagcaaaacatgtctcagttgggag	3100
v.11	577	ctaattccagagcaggggtttgtgcatagcaaaacatgtctcagttgggag	626

v.1	3101	ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	3150
v.11	627	ttttctgagaaagacgatgaaccagaagaagtagtagttaagcaaaaat	676
v.1	3151	cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	3200
v.11	677	cagaagtaaagctagaaggattgtttcagatggcgaagatgaagatgatt	726
v.1	3201	cttttaagatacctcaagcataaatccattcaacacatctctctttcaa	3250
v.11	727	cttttaagatacctcaagcataaatccattcaacacatctctctttcaa	776
v.1	3251	ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactcccaaaaatgacatcag	3300
v.11	777	ttctcatctgtgaaacaatttgatgcttcaactcccaaaaatgacatcag	826
v.1	3301	tccaccaggaagggtcttttcatctcaaatacccagtagtgtaaataagt	3350
v.11	827	tccaccaggaagggtcttttcatctcaaatacccagtagtgtaaataagt	876
v.1	3351	ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatatg	3400
v.11	877	ctatgaactctagaagatctctggcttctaggagggtctcttattaatatg	926
v.1	3401	gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtgga	3450
v.11	927	gttttagaccacgtggaggacatggaggaaagacttgacgacagcagtgga	976
v.1	3451	agcaaagggtcctgaagattatccagaagaagggtggaggaaagcagtg	3500
v.11	977	agcaaagggtcctgaagattatccagaagaagggtggaggaaagcagtg	1026
v.1	3501	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttcggagaaacactgtct	3550
v.11	1027	gcgaagcctccaagtatacagaagaggatccttcggagaaacactgtct	1076
v.1	3551	tcagaaaacaagtccagctgggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	3600
v.11	1077	tcagaaaacaagtccagctgggttaatgacgtctaagcctagtgtcttagc	1126
v.1	3601	tcaagagacctctcttgggtgcccctgagcctttgtctggtgaacagttgg	3650
v.11	1127	tcaagagacctctcttgggtgcccctgagcctttgtctggtgaacagttgg	1176
v.1	3651	ttggttctccccaggataaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	3700
v.11	1177	ttggttctccccaggataaggcggcagaggctacaaatgactatgagact	1226
v.1	3701	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtggtgaaaaatccaggaggc	3750
v.11	1227	cttgtaaagcgtggaaaagaactaaaagagtggtgaaaaatccaggaggc	1276
v.1	3751	cctaaactgcttagttaaaagcgcttgacataaaaagtcagatcctgaag	3800
v.11	1277	cctaaactgcttagttaaaagcgcttgacataaaaagtcagatcctgaag	1326
v.1	3801	ttatgctcttgactttaagtttgataagcaacttaataacaattgagaa	3850
v.11	1327	ttatgctcttgactttaagtttgataagcaacttaataacaattgagaa	1376
v.1	3851	tgtaacctgtttattgtattttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt	3900

v.11	1377	tgtaacctgtttattgtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt	1426
v.1	3901	tggtcccataaattggattctttgggaacatgaagcattcaggcttaaggc	3950
v.11	1427	tggtcccataaattggattctttgggaacatgaagcattcaggcttaaggc	1476
v.1	3951	aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccctgcaacgccccccactccat	4000
v.11	1477	aagaaagatctcaaaaagcaacttctgccctgcaacgccccccactccat	1526
v.1	4001	agtctgggtattctgagcactagcttaatatatttcttcacttgaatatctt	4050
v.11	1527	agtctgggtattctgagcactagcttaatatatttcttcacttgaatatctt	1576
v.1	4051	atatttttaggcataattctataaatttaactgtgtgtttcttggaagtt	4100
v.11	1577	atatttttaggcataattctataaatttaactgtgtgtttcttggaagtt	1626
v.1	4101	ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	4150
v.11	1627	ttgtaaaattattctgggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatct	1676
v.1	4151	ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	4194
v.11	1677	ttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttactttttctc	1720

Tabla LIV (d). Secuencias peptídicas de proteína codificada por 273P4B7 v.11 (SEC ID N°: 131)

MEKSFATKNE	AVQKETLQEG	PKQEALQEDP	LESFNYVLSK	STKADIGPNL	DQLKDDIILR	60
HCNPWPISI	TNESQNAESN	VSIIEIADDL	SASHSALQDA	QASEAKLEEE	PSASSPQYAC	120
DFNLFLEDSA	DNKQNPSSQS	LEHVEKENS	CGSAPNSRAG	FVHSKTCLSW	EFSEKDDEPE	180
EVVVKAKIRS	KARRIVSDGE	DEDDSFKDT	SINPFNTSLF	QFSSVKQFDA	STPKNDISPP	240
GRFFSSQIPS	SVNKSMSRR	SLASRRSLIN	MVLHDHVEDME	ERLDDSSSEAK	GPEDYPEEGV	300
BESSGEASKY	TEEDPSGETL	SSENKSSWLM	TSKPSALAQE	TSLGAPEPLS	GEQLVGSPQD	360
KAAEATNDYE	TLVKRGKELK	ECGKIQEALN	CLVKALDIKS	ADPEVMLLT	SLYKQLNNN	419

Tabla LV (d). Alineamiento de secuencias de aminoácidos de 273P4B7v.11 (SEC ID N°: 132) y 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 133)

v.1	801	DGKGTGSADSIATLPKGFGSVEELCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQE	850
v.11	1	MEKSFATKNEAVQKETLQE	19
v.1	851	GPKQEALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHCPWPPIIS	900
v.11	20	GPKQEALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILRHCPWPPIIS	69
v.1	901	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSSHSAHQDAQASEAKLEEEPSASSPQYA	950
v.11	70	ITNESQNAESNVSIIEIADDLSSHSAHQDAQASEAKLEEEPSASSPQYA	119
v.1	951	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLHVEKENSLCGSAPNSRAGFVHSTCLS	1000
v.11	120	CDFNLFLEDSADNRQNFSSQSLHVEKENSLCGSAPNSRAGFVHSTCLS	169
v.1	1001	WEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	1050
v.11	170	WEFSEKDDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSL	219
v.1	1051	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	1100
v.11	220	FQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLI	269
v.1	1101	NMVLDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	1150
v.11	270	NMVLDHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGET	319
v.1	1151	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	1200
v.11	320	LSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDY	369
v.1	1201	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	1250
v.11	370	ETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTSLYKQLNNN	419

Tabla LVI: SNP y cambios codónicos en 273P4B7 v.1 y v.2. . *AA: aminoácido; **:- delección de la base correspondiente.

SNP		SNP en v.1				SNP en v.2		
SNP N°	Alelos	Variante de SNP	Posición	Cambio de AA*	Posición de AA	Posición	Cambio de AA	Posición de AA
1	a/t	v.3	571		159	711		36
2	a/g	v.4	608	R/G	172	748	R/G	49
3	a/g	v.5	1185	K/R	364	1325	K/R	241
4	a/g	v.6	2759	I/V	889	2899	I/V	766
5	t/c	v.7	3658		1188	3798		1065
6	a/g	v.8	3850			3990		

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5
- <110> Agensys, Inc.
- <120> ÁCIDOS NUCLEICOS Y PROTEÍNAS CORRESPONDIENTES TITULADAS 273P4B7 ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE DETECCIÓN DE CÁNCER
- 10
- <130> N.93904 SER
- <140> EP 03788558.9
- <141> 15-08-2003
- 15
- <150> PCT/US2003/025665
- <151> 15-08-2003
- <150> US 60/404.306
- 20
- <151> 16-08-2002
- <150> US 60/423.290
- <151> 01-11-2002
- 25
- <160> 134
- <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> 1

<211> 170

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

5 <220>

<221> misc_feature

<222> 151, 161

<223> n = A, T, C o G

10 <400> 1

```

gatcctgaag ttatgctctt gactttaagt ttgtataagc aacttaataa caattgagaa 60
tgtaacctgt ttactgtatt ttaaagttaa actgaatatg agggaatttt tgttcccata 120
attggattct ttgggaacat gaagcattta ngcttaaggc nagaaagatc 170

```

<210> 2

15 <211> 4194

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 2

20

```

aaattcaagc tccaaaactct aagctccaag ctccaagctc caagctocaa gctccaaact 60
cccgccgggg taactggaac ccaatccgag ggtcatggag gcatcccgaa ggtttccgga 120
agccgaggcc ttgagcccag agcaggctgc tcattaccta agatatgtga aagaggccaa 180
agaagcaact aagaatggag acctggaaga agcattttaa cttttcaatt tggcaaagga 240
catttttccc aatgaaaaag tgctgagcag aatccaaaaa atacaggaag ccttgaggga 300
gttggcagaa cagggagatg atgaatttac agatgtgtgc aactctggct tgctacttta 360
tcgagaactg cacaaccaac tctttgagca ccagaaggaa ggcataagct tcctctatag 420
cctgtatagg gatggaagaa aagggtgtat attggctgat gatatgggat tagggaagac 480
tggtcaaatc attgctttcc tttccggtat gtttgatgca tcacttgtga atcatgtgct 540
gctgatcatg ccaaccaatc ttattaacac atgggtaaaa gaattcatca agtggactcc 600
aggaatgaga gtcaaaacct ttcattggtc tagcaaggat gaacggacca gaaacctcaa 660
tcggattcag caaaggaatg gtgttattat cactacatac caaatgttaa tcaataactg 720
gcagcaactt tcaagcttta ggggccaaga gtttgtgtgg gactatgtca tcctcgatga 780
agcacataaa ataaaaacct catctactaa gtcagcaata tgtgctcgtg ctattcctgc 840

```

aagtaatcgc	ctcctcctca	caggaacccc	aatccagaat	aatttacaag	aactatgggc	900
cctatittgat	tttgcttgct	aagggtccct	gctgggaaca	ttaaaaactt	ttaagatgga	960
gtatgaaaat	cctattacta	gagcaagaga	gaaggatgct	accccaggag	aaaaagcctt	1020
gggattttaa	atatctgaaa	acttaatggc	aatcataaaa	ccctattttc	tcaggaggac	1080
taaagaagac	gtacagaaga	aaaagtcaag	caaccagag	gccagactta	atgaaaagaa	1140
tccagatggt	gatgccattt	gtgaaatgcc	ttccctttcc	aggaaaaatg	atttaattat	1200
ttggatacga	cttgctgcctt	tacaagaaga	aatatacagg	aaatttggtg	ctttagatca	1260
tatcaaggag	ttgctaattg	agacgcgctc	acctttggct	gagctagggt	tcttaaagaa	1320
gctgtgtgat	catectaggc	tgctgtctgc	acgggcttgt	tgtttgctaa	atcttgggac	1380
attctctgct	caagatggaa	atgaggggga	agattcccca	gatgtggacc	atattgatca	1440
agtaactgat	gacacattga	tggaagaatc	tggaaaaaatg	atattcctaa	tggaacctact	1500
taagaggctg	cgagatgagg	gacatcaaac	tctggtgttt	tctcaatcga	ggcaaatctt	1560
aaacatcatt	gaacgcctct	taaagaatag	gcactttaag	acattgcgaa	tcgatgggac	1620
agttactcat	cttttggaac	gagaaaaaag	aattaactta	ttccagcaaa	ataaagatta	1680
ctctgttttt	ctgcttacca	ctcaagtagg	tggtgtcggt	ttaacattaa	ctgcagcaac	1740
tagagtgggc	atttttgacc	ctagctggaa	tctgtcaact	gatgtcaag	ctgtggatag	1800
agttttaccga	attggacaaa	aagagaatgt	tgtggtttat	aggctaatac	cttgtgggac	1860
tgtagaggaa	aaaatataca	gaagacaggt	tttcaaggac	tcattaataa	gacaaactac	1920
tggtgaaaaa	aagaaccttt	tccgataatt	tagtaaacia	gaattaagag	agctctttac	1980
aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gctgcagctt	cagctctttgc	atgctgctca	2040
gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	ctgcagctct	tggggatagc	2100
tggaatctca	gacctgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	tctgttaaa	aagagcttga	2160
tggtgtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	aaagctcaat	tcctcggtga	2220
attcgagtct	caaaaataaag	agttcctgat	ggaacaacia	agaactagaa	atgagggggc	2280
ctggctaaga	gaacctgtat	ttccttcttc	aacaaagaag	aaatgcccta	atttgaataa	2340
accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	actcagggaag	aagatattcag	2400
ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgccccaa	gaggggtgaga	aacaagatct	2460
ctccagtata	aagggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggg	aaaggtagag	gtagtgtctga	2520
ctctatagct	actttaccac	aggggtttgg	aagtgtagaa	gaactttgta	ctaactcttc	2580
attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aaatgaagct	gtacaaaaag	agacattaca	2640
agaggggcct	aagcaagagg	cactgcaaga	ggatcctctg	gaaagtttta	attatgtact	2700
tagcaaatca	accaaagctg	atattggggc	aaatttagat	caactaaagg	atgatgagat	2760
tttaactgat	tgcaatcctt	ggccattat	ttccataaca	aatgaaagtc	aaatgcaga	2820
atcaaatgta	tccattattg	aaatagctga	tgacctttca	gcattccata	gtgcactgca	2880
ggatgctcaa	gcaagtggag	ccaagttgga	agaggaacct	tcagcatctt	caccacagta	2940
tgcatgtgat	ttcaatcttt	tcttggaaga	ctcagcagac	aacagacaaa	atttttccag	3000
tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	ggctctgcac	ctaattccag	3060
agcaggggtt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttgggag	ttttctgaga	aagacgatga	3120
accagaagaa	gtagtagtta	aagcaaaaaat	cagaagtaaa	gctagaagga	ttgtttcaga	3180
tggcgaagat	gaagatgatt	ctttttaaga	tacctcaagc	ataaatccat	tcaacacatc	3240
tctctttcaa	ttctcatctg	tgaacaactt	tgatgcttca	actcccaaaa	atgacatcag	3300
tccaccagga	aggttctttt	catctcaaat	accagtagt	gtaataaagt	ctatgaactc	3360
tagaagatct	ctggcttcta	ggaggtctct	tattaatatg	gttttagacc	acgtggagga	3420
catggaggaa	agacttgacg	acagcagtg	agcaagggtt	cctgaagatt	atccagaaga	3480
aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	gaagaggatc	cttccggaga	3540
aacactgtct	tcagaaaaca	agtccagctg	gttaatgacg	tctaagccta	gtgctctagc	3600
tcaagagacc	tctcttggtg	cccctgagcc	tttgtctggt	gaacagttgg	ttggttctcc	3660
ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	cttgtaaagc	gtggaaaaga	3720
actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	ttagttaaag	cgcttgacat	3780
aaaaagtgca	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	ttgtataagc	aacttaataa	3840
caattgagaa	tgtaacctgt	ttattgtatt	ttaaagtga	actgaatatg	agggaaatttt	3900
tgttcccata	attggattct	ttgggaacat	gaagcattca	ggcttaaggc	aagaaagatc	3960
tcaaaaagca	actttgccc	tgcaacgccc	ccactccat	agtctggtat	tctgagcact	4020
agcttaatat	ttcttcactt	gaatattctt	atatttttagg	catattctat	aaatttaact	4080
gtgttggttc	ttggaaggtt	ttgtaaaatt	attctggtca	ttcttaattt	tactctgaaa	4140
gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	aagttacttt	tctc	4194

<210> 3

<211> 1250

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 3

Met	Glu	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Pro	Glu	Ala	Glu	Ala	Leu	Ser	Pro	Glu
1				5				10					15		
Gln	Ala	Ala	His	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Val	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Thr
			20					25					30		
Lys	Asn	Gly	Asp	Leu	Glu	Glu	Ala	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Leu	Ala	Lys
		35					40					45			
Asp	Ile	Phe	Pro	Asn	Glu	Lys	Val	Leu	Ser	Arg	Ile	Gln	Lys	Ile	Gln
	50					55					60				
Glu	Ala	Leu	Glu	Glu	Leu	Ala	Glu	Gln	Gly	Asp	Glu	Phe	Thr	Asp	
65					70					75				80	
Val	Cys	Asn	Ser	Gly	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Glu	Leu	His	Asn	Gln	Leu
				85					90					95	
Phe	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gly	Ile	Ala	Phe	Leu	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Arg
			100					105					110		
Asp	Gly	Arg	Lys	Gly	Gly	Ile	Leu	Ala	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Gly	Lys
		115					120					125			
Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu
	130					135					140				
Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp
145					150					155					160
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe
			165						170					175	
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln
			180					185					190		
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn
		195					200					205			
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr
	210					215					220				
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser
225					230					235					240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
			245						250					255	
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
			260					265					270		
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
		275					280					285			
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
	290					295					300				
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
305					310					315					320
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
				325					330					335	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
			340					345					350		
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
		355					360					365			
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
	370					375					380				
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
385					390					395					400
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
				405						410				415	
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
			420					425					430		
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
		435					440					445			
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	450					455					460				
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu

465					470					475					480
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
				485					490					495	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
			500					505					510		
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
		515					520					525			
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	530					535					540				
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
545					550					555					560
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
				565					570					575	
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
			580				585					590			
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
		595					600					605			
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	610					615					620				
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
625					630					635					640
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
				645					650					655	
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
			660					665					670		
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
		675					680					685			
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	690				695					700					
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
705					710					715					720
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
				725					730					735	
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
			740					745					750		
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Asp	Ile	
		755					760					765			
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
	770				775					780					
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
			805						810					815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
		835					840					845			
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
	850					855					860				
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
865					870					875					880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
			885						890					895	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
			900					905					910		
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
		915					920					925			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
	930					935					940				
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser

945		950		955		960
Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu						
	965			970		975
Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe						
	980		985		990	
Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp						
	995		1000		1005	
Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala Arg						
	1010		1015		1020	
Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Ser Phe Lys Asp Thr						
	1025		1030		1035	1040
Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser Val						
	1045		1050		1055	
Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gly						
	1060		1065		1070	
Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met Asn						
	1075		1080		1085	
Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val Leu						
	1090		1095		1100	
Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala						
	1105		1110		1115	1120
Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly						
	1125		1130		1135	
Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser						
	1140		1145		1150	
Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu						
	1155		1160		1165	
Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln						
	1170		1175		1180	
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr						
	1185		1190		1195	1200
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile						
	1205		1210		1215	
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala						
	1220		1225		1230	
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn						
	1235		1240		1245	
Asn Asn						
1250						

<210> 4

<211> 4334

5 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 4

ES 2 391 892 T3

```

atgcgcgggg cgggagtgag cgaaattcaa gctccaaact ctaagctcca agctccaagc 60
tccaagctcc aagctccaaa ctcccgccgg ggtaactgga acccaatccg aggggtcatgg 120
aggcatcccg aaggtttccg gaagccgagg ccttgagccc agagcaggct gctcattacc 180
taagggctct gctgtgtcgc ccagactgga attcagtggc ctgatcatag ttcactgcag 240
cctcgaaactc ctgggctcaa gcagtcctcc tgccccagcc tccctagtag ctgggactta 300
agatatgtga aagaggccaa agaagcaact aagaatggag acctggaaga agcattttaa 360
cttttcaatt tggcaaagga catttttccc aatgaaaaag tgctgagcag aatccaaaaa 420
atacaggaag ccttgaggga gttggcagaa caggagatg atgaatttac agatgtgtgc 480
aactctggct tgctacttta tcgagaactg cacaaccaac tctttgagca ccagaaggaa 540
ggcatagctt tcctctatag cctgtatagg gatggaagaa aagggtggtat attggctgat 600
gatatgggat tagggaagac tgttcaaata attgctttcc tttccggtat gtttgatgca 660
tcacttgtga atcatgtgct gctgatcatg ccaaccaatc ttattaacac atgggtaaaa 720
gaattcatca agtggactcc aggaatgaga gtcaaaacct ttcattggtcc tagcaaggat 780

```

gaacggacca	gaaacctcaa	tcggattcag	caaaggaatg	gtgttattat	cactacatac	840
caaagtgtta	tcaataactg	gcagcaactt	tcaagcttta	ggggccaaga	gtttgtgtgg	900
gactatgtca	tcctcgatga	agcacataaa	ataaaaacct	catctactaa	gtcagcaata	960
tggtctcgtg	ctattcctgc	aagtaatcgc	ctcctcctca	caggaacccc	aatccagaat	1020
aattttacaag	aactatggtc	cctatttgat	tttgcttgct	aagggtccct	gctgggaaca	1080
ttaaaaactt	ttaagatgga	gtatgaaaat	cctattacta	gagcaagaga	gaaggatgct	1140
accccaggag	aaaaagcctt	gggatttaaa	atatctgaaa	acttaatggc	aatcataaaa	1200
ccctattttc	tcaggaggac	taaagaagac	gtacagaaga	aaaagtcaag	caacccagag	1260
gccagactta	atgaaaagaa	tccagatggt	gatgccattt	gtgaaatgcc	ttccctttcc	1320
aggaaaaatg	atttaattat	ttggatacga	cttgtgcctt	tacaagaaga	aatatacagg	1380
aaatttgtgt	ctttagatca	tatcaaggag	ttgctaattg	agacgcgctc	accttttggt	1440
gagctagggt	tcttaaagaa	gctgtgtgat	catcctaggc	tgctgtctgc	acgggcttgt	1500
tgtttgctaa	atcttgggac	attctctgct	caagatggaa	atgaggggga	agattcccca	1560
gatgtggacc	atattgatca	agtaactgat	gacacattga	tggaagaatc	tggaaaaaatg	1620
atattcctaa	tggacctact	taagaggctg	cgagatgagg	gacatcaaac	tctgggtgtt	1680
tctcaatcga	ggcaaatctt	aaacatcatt	gaacgcctct	taaagaatag	gcactttaag	1740
acattgcgaa	tcgatgggac	agttactcat	cttttggaac	gagaaaaaag	aattaactta	1800
ttccagcaaa	ataaagatta	ctctgttttt	ctgcttacca	ctcaagtagg	tggtgtcggt	1860
ttaacattaa	ctgcagcaac	tagagtggtc	atttttgacc	ctagctggaa	tcctgcaact	1920
gatgctcaag	ctgtggatag	agtttaccga	attggacaaa	aagagaatgt	tgtgggttat	1980
aggctaatac	cttgtgggac	tgtagaggaa	aaaatataca	gaagacaggt	tttcaaggac	2040
tcattatcaa	gacaaactac	tggtgaaaaa	aagaaccttt	tccgatattt	tagtaaaaaa	2100
gaattaagag	agctctttac	aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gctgcagctt	2160
cagtctttgc	atgctgctca	gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	2220
ctgcagtctt	tggggatagc	tggaatctca	gaccatgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	2280
tctgttaaag	aagagcttga	tggtgtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	2340
aaagctcaat	tcctcgttga	attcgagtct	caaaataaag	agttcctgat	ggaacaacaa	2400
agaactagaa	atgagggggc	ctggctaaga	gaacctgtat	ttccttcttc	aacaaagaag	2460
aatgccccta	aattgaataa	accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	2520
actcaggaag	aagatatcag	ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tcgtcccaaa	2580
gaggggtgaga	aacaagatct	ctccagtata	aagggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggg	2640
aaagggtacag	gtagtgttga	ctctatagct	actttaccaa	aggggtttgg	aagtgtagaa	2700
gaactttgta	ctaactcttc	attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aatgaagct	2760
gtacaaaaag	agacattaca	agaggggcct	aagcaagagg	cactgcaaga	ggatcctctg	2820
gaaagtttta	attatgtact	tagcaaatca	accaaagctg	atattgggcc	aaatttagat	2880
caactaaagg	atgatgagat	ttacgtcat	tgcaatcctt	ggcccattat	ttccataaca	2940
aatgaaagtc	aaaatgcaga	atcaaatgta	tcattatttg	aaatagctga	tgacctttca	3000
gcattccata	gtgcactgca	ggatgctcaa	gcaagtggag	ccaagttgga	agaggaacct	3060
tcagcatctt	caccacagta	tgcatgtgat	ttcaattctt	tcttggaaag	ctcagcagac	3120
aacagacaaa	atttttccag	tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	3180
ggctctgcac	ctaattccag	agcagggttt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttgggag	3240
ttttctgaga	aagacgatga	accagaagaa	gtagtgttta	aagcaaaaat	cagaagtaaa	3300
gctagaagga	ttgtttcaga	tggcgaagat	gaagatgatt	cttttaaaaga	tacctcaagc	3360
ataaatccat	tcaacacatc	tctctttcaa	ttctcatctg	tgaaacaatt	tgatgcttca	3420
actcccaaaa	atgacatcag	tccaccagga	aggttctttt	catctcaaat	acccagtagt	3480
gtaaataagt	catgaactc	tagaagatct	ctggcttcta	ggagggtctt	tattaatatg	3540
gcttttagacc	acgtggagga	catggaggaa	agacttgacg	acagcagtg	agcaaaaggg	3600
cctgaagatt	atccagaaga	aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	3660
gaagaggatc	cttccggaga	aacactgtct	tcagaaaaaca	agtccagctg	gttaatgacg	3720
tctaagccta	gtgctctagc	tcaagagacc	tctcttggtg	cccctgagcc	tttgtctggg	3780
gaacagtttg	ttggttctcc	ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	3840
cttgtaaagc	gtggaaaaga	actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	3900
ttagttaaag	cgcttgacat	aaaaagtgca	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	3960
ttgtataagc	aacttaataa	caattgagaa	tgtaacctgt	ttattgtatt	ttaaagttaa	4020
actgaatatg	agggaatttt	tgttcccata	attggattct	ttgggaacat	gaagcattca	4080
ggcttaaggc	aagaaagatc	tcaaaaagca	acttctgccc	tgcaacgccc	ccactccat	4140
agtctgggt	tctgagcact	agcttaatat	ttcttcaact	gaatattctt	atattttagg	4200
catattctat	aaatttaact	gtgttgtttc	ttggaaagtt	ttgtaaaatt	attctgggtca	4260
ttcttaattt	tactctgaaa	gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	4320
aagttacttt	tctc					4334

<211> 1127

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5

<400> 5

ES 2 391 892 T3

Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	1	5	10	15
Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	20	25	30	
Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	35	40	45	
Arg	Val	Lys	Thr	Phe	His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	50	55	60	
Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	65	70	75	80
Met	Leu	Ile	Asn	Asn	Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	85	90	95	
Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	100	105	110	
Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	115	120	125	
Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	130	135	140	
Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	145	150	155	160
Lys	Thr	Phe	Lys	Met	Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	165	170	175	
Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	180	185	190	
Asn	Leu	Met	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	195	200	205	
Asp	Val	Gln	Lys	Lys	Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	210	215	220	
Lys	Asn	Pro	Asp	Val	Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	225	230	235	240
Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	245	250	255	
Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	260	265	270	
Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	275	280	285	
Asp	His	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	290	295	300	
Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	305	310	315	320
Val	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	325	330	335	
Gly	Lys	Met	Ile	Phe	Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	340	345	350	
Gly	His	Gln	Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	355	360	365	
Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	370	375	380	
Gly	Thr	Val	Thr	His	Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	385	390	395	400
Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	405	410	415	
Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	420	425	430	
Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr				

		435					440					445					
Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys		
	450					455					460						
Gly	Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser		
465					470					475					480		
Leu	Ile	Arg	Gln	Thr	Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe		
				485					490					495			
Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn		
			500					505					510				
Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys		
		515					520					525					
Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly		
	530					535				540							
Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser		
545					550					555					560		
Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln		
				565				570						575			
Arg	Val	Gln	Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys		
			580					585					590				
Glu	Phe	Leu	Met	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu		
			595				600					605					
Arg	Glu	Pro	Val	Phe	Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu		
	610					615					620						
Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr		
625					630					635					640		
Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp		
				645				650						655			
Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn		
			660					665				670					
Val	Thr	Thr	Leu	Gln	Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile		
		675				680						685					
Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn		
	690				695						700						
Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val		
				710						715					720		
Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu		
				725					730					735			
Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala		
			740					745					750				
Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg		
		755					760					765					
His	Cys	Asn	Pro	Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn		
		770				775					780						
Ala	Glu	Ser	Asn	Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala		
785					790					795							

ES 2 391 892 T3

Gln	Phe	Ser	Ser	Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp
930						935					940				
Ile	Ser	Pro	Pro	Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val
945					950					955					960
Asn	Lys	Ser	Met	Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu
				965					970					975	
Ile	Asn	Met	Val	Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp
			980					985					990		
Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val
	995						1000					1005			
Glu	Glu	Ser	Ser	Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser
1010						1015					1020				
Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser
1025						1030				1035					1040
Lys	Pro	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro
			1045						1050					1055	
Leu	Ser	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu
		1060					1065					1070			
Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys
	1075						1080					1085			
Glu	Cys	Gly	Lys	Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu
1090						1095					1100				
Asp	Ile	Lys	Ser	Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu
1105					1110					1115					1120
Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn	Asn	Asn									
				1125											

<210> 6

<211> 3671

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 6

```

aaaatgaatc atgtgctgct gatcatgcc accaatctta ttaacacttg ggtaaaagaa 60
ttcatcaagt ggactccagg aatgggagtc aaaacctttc atggtcctag caaggatgaa 120
cggaccagaa acctcaatcg gattcagcaa aggaatgggtg ttattatcac tacatacca 180
atgttaatca ataactggca gcaactttca agcttttaggg gccaaagagt tgtgtgggac 240
tatgtcatcc tcgatgaagc acataaaaata aaaacctcat ctactaagtc agcaatatgt 300
gctcgtgcta ttcttgcaag taatcgctc ctctcacag gaacccaat ccagaataat 360
ttacaagaac tatggtcctt atttgatatt gcttgtcaag ggtccctgct gggaacatta 420
aaaactttta agatggagta tgaaaatcct attactagag caagagagaa ggatgctacc 480
ccaggagaaa aagccttggg atttaaaaata tctgaaaact taatggcaat cataaaaccc 540
tattttctca ggaggactaa agaagacgta cagaagaaaa agtcaagcaa cccagaggcc 600
agacttaatg aaaagaatcc agatgttgat gccatttgtg aaatgccttc cctttccagg 660
aaaaatgatt taattatttg gatacgactt gtgcctttac aagaagaaat atacaggaaa 720
tttgtgtctt tagatcatat caaggagtgt ctaatggaga cgcgctcacc tttggctgag 780
ctagggtgtc taaagaagct gtgtgatcat cctaggctgc tgtctgcacg ggcttgttgt 840
ttgctaaatc ttgggacatt ctctgctcaa gatggaaatg agggggaaga ttcccagat 900
gtggaccata ttgatcaagt aactgatgac acattgatgg aagaatctgg aaaaatgata 960
ttcctaattg acctacttaa gagctgcga gatgaggag atcaaactct ggtgttttct 1020
caatcgaggc aaattctaaa catcattgaa cgctctttaa agaataggca ctttaagaca 1080
ttgcgaatcg atgggacagt tactcatctt ttggaacgag aaaaaagaat taacttattc 1140
cagcaaaaata aagattactc tgtttttctg cttaccactc aagtaggtgg tgtcggttta 1200
acattaactg cagcaactag agtggtcatt tttgacccta gctggaatcc tgcaactgat 1260
gctcaagctg tggatagagt ttaccgaatt ggacaaaaag agaattgtgt gggttatagg 1320
ctaatacact gtgggactgt agaggaaaaa atatacagaa gacaggtttt caaggactca 1380
ttaataagac aaactactgg tgaaaaaaag aaccctttcc gatattttag taaacaagaa 1440
ttaagagagc tctttacaat cgaggatctt cagaactctg taaccagct gcagcttcag 1500
tctttgcatg ctgctcagag gaaatctgat ataaaactag atgaacatat tgcctacctg 1560
cagtctttgg ggatagctgg aatctcagac catgatttga tgtacacatg tgatctgtct 1620

```



```

gttaaagaag agcttgatgt ggtagaagaa tctcaactata ttcaacaaag gggttcagaaa 1680
gctcaattcc tcgttgaatt cgagctctaa aataaagagt tcctgatgga acaacaaaga 1740
actagaaatg agggggcctg gctaagagaa cctgtatttc cttcttcaac aaagaagaaa 1800
tgcctaaat tgaataaacc acagcctcag ccttcacctc ttctaagtac tcatcatact 1860
caggaagaag atatcagttc caaaatggca agtgtagtca ttgatgatct gcccaaagag 1920
ggtgagaaac aagatctctc cagtataaag gtgaatgta ccaccttgca agatggtaaa 1980
ggtacaggtg gtgctgactc tatagctact ttaccaaagg ggtttggaag tgtagaagaa 2040
ctttgtacta actcttcatt gggaatggaa aaaagctttg caactaaaaa tgaagctgta 2100
caaaaagaga cattacaaga ggggcctaag caagaggcac tgcaagagga tcctctggaa 2160
agttttaatt atgtacttag caaatcaacc aaagctgata ttgggccaaa tttagatcaa 2220
ctaaaggatg atgaggtttt acgtcattgc aatccttggc ccattatttc cataacaaat 2280
gaaagtcaaa atgcagaatc aaatgtatcc attattgaaa tagctgatga ctttcagca 2340
tcccatagtg cactgcagga tgctcaagca agtgaggcca agttggaaga ggaaccttca 2400
gcatcttcac cacagtatgc atgtgatttc aatcttttct tggaagactc agcagacaac 2460
agacaaaatt tttccagtca gtcttttagag catgttgaga aagaaaatag cttgtgtggc 2520
tctgcacctc attccagagc agggtttggt catagcaaaa catgtctcag ttgggagttt 2580
tctgagaaag acgatgaacc agaagaagta gtagttaaag caaaaatcag aagtaaagct 2640
agaaggattg tttcagatgg cgaagatgaa gatgattctt ttaaagatac ctcaagcata 2700
aatccattca acacatctct ctttcaattc tcatctgtga aacaatttga tgcttcaact 2760
cccaaaaatg acatcagttc accaggaagg ttcttttcat ctcaaatacc cagtagtgta 2820
aataagtcta tgaactctag aagatctctg gcttctagga ggtctcttat taatatgggt 2880
ttagaccacg tggaggacat ggaggaaaga cttgacgaca gcagtgaagc aaagggtoct 2940
gaagattatc cagaagaagg ggtggaggaa agcagtggtg aagcctccaa gtatacagaa 3000
gaggatcctt ccggagaaac actgtcttca gaaaacaagt ccagctggtt aatgacgtct 3060
aagcctagtg ctctagctca agagacctct cttggtgccc ctgagccttt gtctggtgaa 3120
cagttgggtg gttcccccca ggataaggcg gcagaggcta caaatgacta tgagactctt 3180
gtaaagcgtg gaaaagaact aaaagagtgt ggaaaaatcc aggaggccct aaactgctta 3240
gttaaagcgc ttgacataaa aagtgcagat cctgaagtta tgctcttgac tttagtttg 3300
tataagcaac ttaataacaa ttgagaatgt aacctgttta ttgtatttta aagtgaact 3360
gaatatgagg gaatttttgt tcccataatt ggattctttg ggaacatgaa gcattcaggc 3420
ttaaggcaag aaagatctca aaaagcaact tctgccctgc aacgcccccc actccatagt 3480
ctggtattct gagcactagc ttaatatctt ttcacttgaa tattcttata ttttaggcac 3540
attctataaa ttttaactgtg ttgtttcttg gaaagttttg taaaattatt ctgggtcattc 3600
ttaattttac tctgaaagtg atcatctttg tatataacag ttcagataag aaaattaaag 3660
ttacttttct c 3671

```

<210> 7

<211> 1106

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 7

ES 2 391 892 T3

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

145					150					155				160
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala
				165					170					175
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys
			180					185					190	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp
		195					200					205		
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu
	210					215				220				
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys
225					230					235				240
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser
			245						250					255
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg
			260					265					270	
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser
		275					280					285		Ala
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile
	290					295					300			Asp
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile
305					310					315				Phe
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr
				325					330					335
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu
			340					345					350	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr
	355						360					365		His
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys
	370					375					380			Asp
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu
385					390					395				400
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn
				405					410					415
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln
			420					425					430	Lys
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu
		435					440					445		Glu
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln
	450					455					460			Thr
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu
465					470					475				480
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln
				485					490					495
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys
			500					505					510	Leu
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile
		515					520					525		Ser
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu
	530					535					540			Leu
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys
545					550					555				Ala
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met
				565					570					575
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val
				580				585						590
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln
		595					600					605		Pro
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
	610					615					620			Ile
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu
625					630					635				Gly
														640

Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
				645					650					655	
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				660				665					670		
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
		675					680					685			
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
	690					695					700				
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
705					710					715					720
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
				725					730					735	
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
			740					745					750		
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
		755					760					765			
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
	770					775					780				
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala	
785					790					795					800
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
			805						810					815	
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
			820					825					830		
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
		835					840					845			
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
	850				855						860				
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg	
865				870					875					880	
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
			885					890						895	
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
			900					905					910		
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
	915						920					925			
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
	930					935					940				
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
945				950						955					960
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
			965						970					975	
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
		980						985					990		
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
	995						1000						1005		
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
	1010					1015					1020				
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
1025					1030					1035					1040
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
			1045						1050					1055	
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile
		1060						1065					1070		
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala
				1075											
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn
	1090						1095					1100			
Asn	Asn														

<210> 8

<211> 2312

<212> ADN

5

<213> Homo Sapiens

<400> 8

```

tcattaataa gacaaactac tgggtgaaaaa aagaaccctt tccgatattt tagtaaaca 60
gaattaagag agctctttac aatcgaggat ctfcagaact ctgtaacca gctgcagctt 120
cagtcctttgc atgctgctca gaggaaatct gatataaaac tagatgaaca tattgcctac 180
ctgcagtcctt tggggatagc tgggaatctca gaccatgatt tgatgtacac atgtgatctg 240
tctgttaaag aagagcttga tgtggtagaa gaatctcact atattcaaca aagggttcag 300
aaagctcaat tcctcgttga attcgagtct caaaataaag agttcctgat ggaacaaca 360
agaactagaa atgagggggc ctggctaaga gaacctgtat ttccttcttc aacaaagaag 420
aaatgcccta aattgaataa accacagcct cagccttcac ctcttctaag tactcatcat 480
actcaggaag aagatatcag ttccaaaatg gcaagtgtag tcattgatga tctgcccaca 540
gaggggtgaga aacaagatct ctccagtata aaggtgaatg ttaccacctt gcaagatggg 600
taagggtacag gtagtgctga ctctataact actttacca aggggtttgg aagtgtagaa 660
gaactttgtc ctaactcttc attgggaatg gaaaaaagct ttgcaactaa aaatgaagct 720
gtacaaaaag agacattaca agaggggcct aagcaggagg cactgcaaga ggatcctctg 780
gaaagtttta attatgtact tagcaaatca accaaagctg atattggggc aaatttagat 840
caactaaagg atgatgagat ttacgtcat tgcaatcctt ggcccattat ttccataaca 900
aatgaaagtc aaaatgcaga atcaaagtga tccattattg aaatagctga tgacctttca 960
gcatcccata gtgcactgca ggatgctcaa gcaagtgagg ccaagtggga agaggaacct 1020
tcagcatctt caccacagta tgcatgtgat ttcaatcttt tcttggaaga ctgcagcagc 1080
aacagacaaa atttttccag tcagtcctta gagcatgttg agaaagaaaa tagcttgtgt 1140
ggctctgcac ctaattccaa agcagggttt gtgcatagca aaacatgtct cagttggggag 1200
ttttctgaga aagacgatga accagaagaa gtagtagtta aagcaaaaat cagaagtaaa 1260
gctagaagga ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt cttttaaaga tacctcaagc 1320
ataaatccat tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg tgaacaatt tgatgcttca 1380
actcccaaaa atgacatcag tccaccagga aggttctttt catctcaat acccagtagt 1440
gtaataaagt ctatgaactc tagaagatct ctggcttcta ggaggtctct tattaatatg 1500
gttttagacc acgtggagga catggaggaa agacttgacg acagcagtga agcaagggt 1560
cctgaagatt atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg gcgaagcctc caagtataca 1620
gaagaggatc cttccggaga aacactgtct tcagaaaaca agtccagctg gttaatgacg 1680
tctaagccta gtgctctagc tcaagagacc tctcttgggtg cccctgagcc tttgtctggt 1740
gaacagtttg ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg ctacaaatga ctatgagact 1800
cttgtaaaagc gtggaagaaga actaaaagag tgtggaaaaa tccaggaggc cctaaactgc 1860
ttagttaaag cgcttgacat aaaaagtgc gatcctgaag ttatgctctt gactttaagt 1920
ttgtataagc aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt ttattgtatt ttaaagtga 1980
actgaatatg aggaatttt tgttcccata attggattct ttgggaacat gaagcattca 2040
ggcttaaggc aagaaagatc tcaaaaagca acttctgccc tgcaacgccc cccactccat 2100
agtctggtat tctgagcact agcttaatat ttcttcaact gaatatctt atattttagg 2160
catattctat aaatttaact gtgttggttc ttggaaagtt ttgtaaaatt attctgggtc 2220
ttcttaattt tactctgaaa gtgatcatct ttgtatataa cagttcagat aagaaaatta 2280
aagttacttt tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2312

```

10

<210> 9

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 9

```

Met Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr
 1      5      10      15
Leu Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu
      20      25      30
Ser Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro
      35      40      45

Asn Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro
 50      55      60
Trp Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn
 65      70      75      80
Val Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala
      85      90      95
Leu Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser
      100      105      110
Ala Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp
      115      120      125
Ser Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val
      130      135      140
Glu Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Lys Ala Gly
 145      150      155      160
Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp
      165      170      175
Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala
      180      185      190
Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp
      195      200      205
Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser
      210      215      220
Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro
 225      230      235      240
Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met
      245      250      255
Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val
      260      265      270
Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu
      275      280      285
Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser
      290      295      300
Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu
 305      310      315      320
Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala
      325      330      335
Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu
      340      345      350
Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp
      355      360      365
Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys
      370      375      380
Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser
 385      390      395      400
Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
      405      410      415
Asn Asn Asn

```

5

<210> 10

<211> 1720

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

5

<400> 10

```

ggcacgaggg  caccttgcaa  gatggtaaa  gtacaggtag  tgctgactct  atagctactt  60
taccaaaagg  gtttggaagt  gtagaagaac  tttgtactaa  ctcttcattg  ggaatggaaa  120
aaagctttgc  aactaaaaat  gaagctgtac  aaaaagagac  attacaagag  gggcctaagc  180
aagaggcact  gcaagaggat  cctctggaaa  gttttaatta  tgtacttagc  aaatcaacca  240
aagctgatat  tgggccaaat  ttagatcaac  taaaggatga  tgagatttta  cgtcattgca  300

atccttggcc  cattatttcc  ataacaaatg  aaagtcaaaa  tgcagaatca  aatgtatcca  360
ttattgaaat  agctgatgac  ctttcagcat  cccatagtgc  actgcaggat  gctcaagcaa  420
gtgaggccaa  gttggaagag  gaaccttcag  catcttcacc  acagtatgca  tgtgatttca  480
atcttttctt  ggaagactca  gcagacaaca  gacaaaattt  ttccagtcag  tcttttagagc  540
atgttgagaa  agaaaatagc  ttgtgtggct  ctgcacctaa  ttccagagca  gggtttgtgc  600
atagcaaaac  atgtctcagt  tgggagtttt  ctgagaaaag  cgatgaacca  gaagaagtag  660
tagttaaagc  aaaaatcaga  agtaaaagcta  gaaggattgt  ttcagatggc  gaagatgaag  720
atgattcttt  taaagatacc  tcaagcataa  atccattcaa  cacatctctc  tttcaattct  780
catctgtgaa  acaatttgat  gcttcaactc  caaaaaatga  catcagtcca  ccaggaaggt  840
tcttttcac  tcaaataccc  agtagtgtaa  ataagtctat  gaactctaga  agatctctgg  900
cttctaggag  gtctcttatt  aatatggttt  tagaccacgt  ggaggacatg  gaggaaagac  960
ttgacgacag  cagtgaagca  aagggtcctg  aagattatcc  agaagaaggg  gtggaggaaa  1020
gcagtggcga  agcctccaag  tatacagaag  aggatccttc  cggagaaaca  ctgtcttcag  1080
aaaacaagtc  cagctggtta  atgacgtcta  agcctagtgc  tctagctcaa  gagacctctc  1140
ttggtgcccc  tgagcctttg  tctggtgaac  agttggttgg  ttctccccag  gataaggcgg  1200
cagaggctac  aaatgactat  gagactcttg  taaagcgtgg  aaaagaacta  aaagagtgtg  1260
gaaaaatcca  ggaggcccta  aactgcttag  ttaaagcgct  tgacataaaa  agtgcagatc  1320
ctgaagttat  gctcttgact  ttaagtttgt  ataagcaact  taataacaat  tgagaatgta  1380
acctgtttat  tgtattttaa  agtgaaactg  aatatgaggg  aatttttgtt  ccataaattg  1440
gattcttttg  gaacatgaag  cattcaggct  taaggcaaga  aagatctcaa  aaagcaactt  1500
ctgccctgca  acgcccccca  ctccatagtc  tggattcttg  agcactagct  taatatttct  1560
tcacttgaat  attcttatat  tttaggcata  ttctataaat  ttaactgtgt  tgtttcttgg  1620
aaagttttgt  aaaattatc  tggtcattct  taattttact  ctgaaagtga  tcacttttgt  1680
atataacagt  tcagataaga  aaattaaagt  tacttttctc  1720

```

10

<210> 11

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

15

<400> 11

[illegible]

<210> 12

5

<211> 1250

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

```

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

```

225					230					235					240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
				245					250					255	
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
			260					265					270		
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
		275					280					285			
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
	290					295				300					
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
305					310					315					320
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
				325					330					335	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
			340					345					350		
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
		355					360					365			
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
	370					375					380				
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
385					390					395					400
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
				405					410					415	
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
			420					425					430		
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
		435					440					445			
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	450				455						460				
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
465					470				475						480
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
				485					490					495	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
			500					505					510		
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
		515					520					525			
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	530					535				540					
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
545					550				555						560
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
				565					570					575	
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
				580				585					590		
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
		595					600					605			
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	610				615						620				
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
625					630				635						640
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
				645					650					655	
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
			660				665						670		
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
		675					680					685			
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	690					695					700				
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
705					710					715					720

Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
				725					730					735	
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
			740					745					750		
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
			755				760					765			
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
			770			775					780				
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				805					810					815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
			835				840					845			
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
			850			855					860				
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
865					870					875					880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
				885					890					895	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
			900					905					910		
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
			915				920					925			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
			930			935						940			
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
945					950					955					960
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
				965					970					975	
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
			980					985					990		
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
			995					1000					1005		
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
			1010			1015					1020				
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
1025					1030					1035					1040
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
			1045						1050					1055	
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
			1060					1065					1070		
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
			1075				1080					1085			
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
			1090			1095					1100				
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
1105					1110					1115					1120
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
			1125						1130					1135	
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
			1140					1145					1150		
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
			1155				1160					1165			
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
			1170			1175					1180				
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
1185					1190					1195					1200
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile

ES 2 391 892 T3

				1205					1210					1215					
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala				
			1220					1225					1230						
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn				
		1235					1240					1245							
Asn	Asn																		
	1250																		

<210> 13

<211> 1127

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met
1				5					10					15	
Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn
			20					25					30		
Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met
		35					40					45			
Arg	Val	Lys	Thr	Phe	His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn
	50					55				60					
Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln
65				70						75					80
Met	Leu	Ile	Asn	Asn	Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu
			85					90						95	
Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr
			100					105					110		
Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn
		115					120					125			
Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu
	130					135						140			
Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu
145				150						155					160
Lys	Thr	Phe	Lys	Met	Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu
			165						170					175	
Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu
			180					185					190		
Asn	Leu	Met	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu
		195					200					205			
Asp	Val	Gln	Lys	Lys	Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu
	210					215					220				
Lys	Asn	Pro	Asp	Val	Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg
225				230						235					240
Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu
			245						250					255	
Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met
			260					265					270		
Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys
		275					280					285			
Asp	His	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu
	290					295					300				
Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp
305				310						315					320
Val	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser
			325						330					335	
Gly	Lys	Met	Ile	Phe	Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu
			340					345					350		
Gly	His	Gln	Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile
		355					360					365			

ES 2 391 892 T3

Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp
370						375					380				
Gly	Thr	Val	Thr	His	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	
385					390				395					400	
Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly
				405					410					415	
Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp
			420					425					430		
Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr
	435						440					445			
Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys
450						455					460				
Gly	Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser
465					470					475					480
Leu	Ile	Arg	Gln	Thr	Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe
				485					490					495	
Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn
			500					505					510		
Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys
	515						520					525			
Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly
530						535					540				
Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser
545					550					555					560
Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln
				565					570					575	
Arg	Val	Gln	Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys
			580					585					590		
Glu	Phe	Leu	Met	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu
	595						600					605			
Arg	Glu	Pro	Val	Phe	Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu
610						615					620				
Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr
625					630					635					640
Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp
				645					650					655	
Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn
			660					665					670		
Val	Thr	Thr	Leu	Gln	Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile
			675				680					685			
Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn
	690					695				700					
Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val
705					710					715					720
Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu
				725					730					735	
Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala
			740					745					750		
Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg
	755						760					765			
His	Cys	Asn	Pro	Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn
	770					775					780				
Ala	Glu	Ser	Asn	Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala
785					790					795					800
Ser	His	Ser	Ala	Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu
				805					810					815	
Glu	Glu	Pro	Ser	Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu
				820				825					830		
Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser
	835						840					845			
Leu	Glu	His	Val	Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn

850	855	860
Ser Arg Ala Gly Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe		
865	870	875
Ser Glu Lys Asp Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Lys Ala Lys Ile		880
	885	890
Arg Ser Lys Ala Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp		895
	900	905
Ser Phe Lys Asp Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe		910
	915	920
Gln Phe Ser Ser Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp		925
	930	935
Ile Ser Pro Pro Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val		940
945	950	955
Asn Lys Ser Met Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu		960
	965	970
Ile Asn Met Val Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp		975
	980	985
Asp Ser Ser Glu Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val		990
	995	1000
Glu Glu Ser Ser Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser		1005
	1010	1015
Gly Glu Thr Leu Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser		1020
1025	1030	1035
Lys Pro Ser Ala Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro		1040
	1045	1050
Leu Ser Gly Glu Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu		1055
	1060	1065
Ala Thr Asn Asp Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys		1070
	1075	1080
Glu Cys Gly Lys Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu		1085
	1090	1095
Asp Ile Lys Ser Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu		1100
1105	1110	1115
Tyr Lys Gln Leu Asn Asn Asn		1120
	1125	

<210> 14

<211> 1250

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

ES 2 391 892 T3

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

Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp
145				150						155					160
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Gly	Val	Lys	Thr	Phe
				165					170						175
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln
			180					185					190		
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn
		195					200					205			
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr
	210					215					220				
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser
225					230					235					240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
				245					250					255	
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
			260					265					270		
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
	275					280						285			
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
	290					295					300				
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
305					310					315					320
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
				325					330					335	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
			340					345					350		
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
	355					360						365			
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
	370					375					380				
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
385					390					395					400
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
				405					410					415	
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
			420					425					430		
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
		435					440					445			
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	450					455					460				
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
465					470					475					480
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
				485					490					495	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
			500					505					510		
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
		515					520					525			
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	530					535					540				
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
545					550					555					560
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
				565					570					575	
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
			580					585					590		
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
		595					600					605			
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	610					615					620				
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu

625					630					635				640
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys
				645						650				655
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile
			660					665					670	
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu
		675					680					685		
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys
	690				695					700				
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met
705					710					715				720
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val
				725					730					735
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln
			740					745					750	
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
		755					760					765		Ile
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu
	770					775					780			Gly
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu
785					790					795				800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro
				805				810						815
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly
			820					825					830	Met
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
		835					840					845		Leu
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
	850					855					860			Ser
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
865					870					875				880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
				885					890					895
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
			900					905					910	Val
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala
		915					920						925	Leu
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
	930					935					940			Ala
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
945					950					955				960
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
				965					970					975
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly
			980					985					990	Phe
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
		995					1000					1005		Asp
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
	1010					1015					1020			Arg
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
1025					1030					1035				1040
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
				1045					1050					1055
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro
			1060					1065					1070	Gly
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
		1075					1080					1085		Asn
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
	1090					1095					1100			Leu
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
1105					1110					1115				1120

ES 2 391 892 T3

Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly
 1125 1130 1135
 Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser
 1140 1145 1150
 Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu
 1155 1160 1165
 Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln
 1170 1175 1180
 Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
 1185 1190 1195 1200
 Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
 1205 1210 1215
 Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
 1220 1225 1230
 Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
 1235 1240 1245
 Asn Asn
 1250

<210> 15

<211> 1250

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 15

ES 2 391 892 T3

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

[illegible]

Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
770						775					780				
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				805					810					815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
		835					840					845			
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
	850					855					860				
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
865					870					875					880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
				885					890					895	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
			900					905					910		
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
		915					920					925			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
	930					935					940				
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
945					950					955					960
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
				965					970					975	
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
		980						985					990		
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
		995					1000					1005			
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
	1010					1015					1020				
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
1025					1030					1035					1040
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
				1045					1050						1055
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
		1060						1065					1070		
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
		1075					1080					1085			
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
	1090					1095					1100				
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
1105					1110					1115					1120
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
				1125					1130					1135	
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
			1140					1145					1150		
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
		1155					1160					1165			
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
	1170					1175					1180				
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
1185					1190					1195					1200
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile
				1205				1210						1215	
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala
			1220					1225					1230		
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn
		1235					1240					1245			
Asn	Asn														

1250

<210> 16
<211> 1250
<212> PRT
5 <213> Homo Sapiens

<400> 16

Met	Glu	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Pro	Glu	Ala	Glu	Ala	Leu	Ser	Pro	Glu	1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	His	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Val	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Thr	20	25	30	
Lys	Asn	Gly	Asp	Leu	Glu	Glu	Ala	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Leu	Ala	Lys	35	40	45	
Asp	Ile	Phe	Pro	Asn	Glu	Lys	Val	Leu	Ser	Arg	Ile	Gln	Lys	Ile	Gln	50	55	60	
Glu	Ala	Leu	Glu	Glu	Leu	Ala	Glu	Gln	Gly	Asp	Asp	Glu	Phe	Thr	Asp	65	70	75	80
Val	Cys	Asn	Ser	Gly	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Glu	Leu	His	Asn	Gln	Leu	85	90	95	
Phe	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gly	Ile	Ala	Phe	Leu	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Arg	100	105	110	
Asp	Gly	Arg	Lys	Gly	Gly	Ile	Leu	Ala	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	115	120	125	
Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	130	135	140	
Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	145	150	155	160
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe	165	170	175	
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	180	185	190	
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn	195	200	205	
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	210	215	220	
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	225	230	235	240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	245	250	255	
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	260	265	270	
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met	275	280	285	
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	290	295	300	
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile	305	310	315	320
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys	325	330	335	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val	340	345	350	
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	355	360	365	
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	370	375	380	
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	385	390	395	400
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu	405	410	415	

Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
			420					425					430		
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
		435					440					445			
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	450					455					460				
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
465					470					475					480
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
				485					490					495	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
			500					505					510		
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
		515					520					525			
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	530					535					540				
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
545					550					555					560
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
					565				570					575	
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
			580					585					590		
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
		595					600					605			
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	610					615						620			
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
625					630					635					640
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
				645					650					655	
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
			660					665					670		
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
		675					680					685			
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	690					695					700				
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
705					710					715					720
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
				725					730					735	
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
			740					745					750		
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
		755					760					765			
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
	770					775					780				
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				805					810					815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
		835					840					845			
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
	850					855					860				
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
865					870					875					880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
				885					890					895	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val

				900				905				910			
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
		915					920					925			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
	930					935					940				
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
945					950					955					960
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
				965					970					975	
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
			980					985					990		
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
		995					1000					1005			
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
	1010					1015					1020				
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
1025					1030					1035					1040
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
				1045					1050					1055	
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
			1060					1065					1070		
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
		1075					1080					1085			
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
	1090					1095					1100				
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
1105					1110				1115						1120
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
				1125					1130					1135	
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
			1140					1145					1150		
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
		1155					1160					1165			
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
	1170					1175					1180				
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
1185					1190					1195					1200
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile
				1205					1210					1215	
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala
			1220					1225					1230		
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln		

<210> 17

<211> 1106

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 17

ES 2 391 892 T3

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

Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr
65					70					75					80
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser
				85					90					95	
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
			100					105					110		
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
		115				120						125			
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
	130					135					140				
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
145					150					155					160
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
				165					170					175	
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
			180					185					190		
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
		195					200					205			
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
	210					215					220				
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
225					230					235					240
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
				245					250					255	
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
			260					265					270		
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
		275					280					285			
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
	290					295					300				
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
305					310					315					320
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
				325					330					335	
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
			340					345					350		
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
		355					360					365			
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
	370					375					380				
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
385					390					395					400
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
				405					410					415	
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
			420					425					430		
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
		435					440					445			
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
	450					455					460				
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
465					470					475					480
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
				485					490					495	
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
			500					505					510		
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
		515					520					525			
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
	530					535					540				
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala

545					550					555				560
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met
				565					570					575
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val
			580					585					590	Phe
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln
			595				600					605		Pro
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
	610					615					620			Ile
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu
625					630					635				Gly
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu
			645						650					Gln
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro
			660					665					670	Lys
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly
	675						680					685		Met
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
	690					695					700			Leu
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
705					710					715				Ser
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
			725						730					Asn
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
			740					745					750	Trp
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
	755					760						765		Val
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
	770					775					780			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
785					790				795					Ala
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
			805						810					Ser
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
			820					825					830	Glu
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly
	835						840					845		Phe
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
	850					855					860			Asp
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
865					870					875				Arg
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
			885						890					Thr
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
			900					905					910	Val
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Gly
	915						920					925		
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
	930					935					940			Asn
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
945					950					955				Leu
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
			965						970					Ala
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser
			980					985					990	Gly
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu
	995						1000					1005		Ser
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala
	1010					1015					1020			Leu
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu
1025					1030					1035				Gln
														1040

ES 2 391 892 T3

```

Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
      1045      1050      1055
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
      1060      1065      1070
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
      1075      1080      1085
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
      1090      1095      1100
Asn Asn
1105

```

<210> 18

<211> 419

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 18

ES 2 391 892 T3

Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
1				5					10					15	
Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
			20					25					30		
Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
		35					40					45			
Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
	50					55					60				
Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
65					70					75					80
Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala
				85					90					95	
Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
			100					105					110		
Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
		115					120					125			
Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
	130					135						140			
Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Lys	Ala	Gly
145					150					155					160
Phe	Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
				165					170					175	
Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
			180					185					190		
Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
		195					200					205			
Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
	210					215					220				
Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro
225					230					235					240
Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
				245					250					255	
Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
			260					265					270		
Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
	275						280					285			
Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser
	290					295					300				
Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu
305					310					315					320
Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala
				325					330					335	
Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu
				340				345					350		
Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp
		355					360					365			
Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys
	370					375					380				
Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser
385					390					395					400
Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu
				405					410					415	
Asn	Asn	Asn													

<210> 19

5

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

```

Met Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr
 1      5      10      15
Leu Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu
 20      25      30
Ser Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro
 35      40      45
Asn Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro
 50      55      60
Trp Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn
 65      70      75      80
Val Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala
 85      90      95
Leu Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser
100      105      110
Ala Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp
115      120      125
Ser Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val
130      135      140
Glu Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly
145      150      155      160
Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp
165      170      175
Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala
180      185      190
Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp
195      200      205
Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser
210      215      220
Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro
225      230      235      240
Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met
245      250      255
Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val
260      265      270
Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu
275      280      285
Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser
290      295      300
Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu
305      310      315      320
Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala
325      330      335

Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu
340      345      350
Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp
355      360      365
Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys
370      375      380
Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser
385      390      395      400
Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
405      410      415
Asn Asn Asn

```

5

<210> 20

<211> 1106

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 20

5

Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp
1				5					10					15	
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe
			20					25					30		
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln
		35					40					45			
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn
	50					55					60				
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr
65					70					75					80
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser
				85					90					95	
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
			100					105					110		
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
		115					120					125			
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
	130					135					140				
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
145					150					155					160
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
				165					170					175	
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
			180					185					190		
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
		195					200					205			
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
	210					215					220				
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
225					230					235					240
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
				245					250					255	
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
			260					265					270		
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
		275					280					285			
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
	290					295					300				
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
305					310					315					320
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu

ES 2 391 892 T3

				325					330					335			
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu		
			340					345					350				
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His		
		355					360					365					
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp		
		370				375					380						
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr		
385					390					395					400		
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro		
				405					410					415			
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys		
			420					425					430				
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu		
		435					440					445					
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr		
	450				455						460						
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu		
465					470					475					480		
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu		
				485				490						495			
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu		
			500					505					510				
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser		
		515					520					525					
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu		
	530					535					540						
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala		
545					550					555					560		
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu		
				565				570						575			
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe		
			580					585					590				
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro		
		595					600						605				
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile		
	610					615					620						
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly		
625					630					635					640		
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln		
			645						650					655			
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys		
			660					665					670				
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met		
	675						680					685					
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu		
	690					695					700						
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser		
705					710					715					720		
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn		
			725						730					735			
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp		
			740					745					750				
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val		
		755					760						765				
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu		
	770					775					780						
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala		
785					790					795					800		
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser		
			805						810					815			

```

Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu
      820      825      830
Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe
      835      840      845
Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp
      850      855      860
Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala Arg
865      870      875      880
Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp Thr
      885      890      895
Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser Val
      900      905      910
Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gly
      915      920      925

Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met Asn
      930      935      940
Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val Leu
945      950      955      960
Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala
      965      970      975
Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly
      980      985      990
Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser
      995      1000      1005
Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu
1010      1015      1020
Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln
1025      1030      1035      1040
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
      1045      1050      1055
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
      1060      1065      1070
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
      1075      1080      1085
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
1090      1095      1100
Asn Asn
1105

```

<210> 21

<211> 1106

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

ES 2 391 892 T3

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

Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
		115					120					125			
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
	130					135					140				
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
	145				150					155					160
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
				165					170					175	
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
			180					185					190		
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
	195						200					205			
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
	210					215					220				
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
	225				230					235					240
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
				245						250				255	
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
			260					265					270		
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
		275					280					285			
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
	290					295					300				
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	305				310					315					320
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
				325					330					335	
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
			340					345					350		
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
		355					360					365			
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
	370					375					380				
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	385				390					395					400
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
				405					410					415	
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
			420					425					430		
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
		435					440					445			
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
	450					455					460				
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	465				470					475					480
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
				485					490					495	
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
			500					505					510		
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
		515					520					525			
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
	530					535					540				
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	545					550				555					560
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
				565					570					575	
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
			580					585					590		
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro

595					600					605					
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
610						615					620				
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
625					630					635					640
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
				645					650					655	
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
			660					665					670		
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
		675					680					685			
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
	690					695					700				
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
705					710					715					720
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
				725					730					735	
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
			740					745					750		
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
		755					760					765			
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
	770					775				780					
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
785					790					795					800
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
				805				810						815	
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
			820					825					830		
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
		835				840						845			
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
	850				855					860					
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
865				870						875					880
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr	
			885					890					895		
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
		900					905					910			
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
	915						920					925			
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
	930				935					940					
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
945				950						955					960
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
			965					970						975	
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
		980					985					990			
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
	995					1000					1005				
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
	1010					1015					1020				
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
1025				1030						1035					1040
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
			1045					1050					1055		
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile
1060				1065				1070							

ES 2 391 892 T3

Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
 1075 1080 1085
 Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
 1090 1095 1100
 Asn Asn
 1105

<210> 22

<211> 419

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

ES 2 391 892 T3

Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
1				5					10					15	
Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
			20					25					30		
Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
		35					40					45			
Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	
		50				55				60					
Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
65					70					75					80
Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala
			85						90					95	
Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
			100					105					110		
Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
		115					120					125			
Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
		130				135					140				
Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly
145					150					155					160
Phe	Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
			165						170					175	
Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
			180					185					190		
Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
		195					200					205			
Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
		210				215					220				
Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro
225					230					235					240
Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
			245						250					255	
Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
		260						265					270		
Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
		275					280					285			
Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser
		290				295					300				
Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu
305					310					315					320
Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala
			325						330					335	
Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu
		340						345					350		
Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp
		355					360					365			
Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys
		370				375					380				
Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser
385					390					395					400
Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu
				405					410					415	
Asn	Asn	Asn													

<210> 23

5

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

```

Met Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr
 1      5      10      15
Leu Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu
      20      25      30
Ser Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro
      35      40      45
Asn Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro
      50      55      60
Trp Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn
      65      70      75      80
Val Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala
      85      90      95
Leu Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser
      100      105      110
Ala Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp
      115      120      125
Ser Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val
      130      135      140
Glu Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp
      165      170      175
Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala
      180      185      190
Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp
      195      200      205
Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser
      210      215      220
Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro
      225      230      235      240
Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met
      245      250      255
Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val
      260      265      270
Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu
      275      280      285
Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser
      290      295      300
Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu
      305      310      315      320
Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala
      325      330      335
Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu
      340      345      350
Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp
      355      360      365
Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys
      370      375      380
Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser
      385      390      395      400
Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
      405      410      415
Asn Asn Asn

```

5

<210> 24

<211> 1248

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

Met	Glu	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Pro	Glu	Ala	Glu	Ala	Leu	Ser	Pro	Glu	1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	His	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Val	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Thr	20	25	30	
Lys	Asn	Gly	Asp	Leu	Glu	Glu	Ala	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Leu	Ala	Lys	35	40	45	
Asp	Ile	Phe	Pro	Asn	Glu	Lys	Val	Leu	Ser	Arg	Ile	Gln	Lys	Ile	Gln	50	55	60	
Glu	Ala	Leu	Glu	Glu	Leu	Ala	Glu	Gln	Gly	Asp	Glu	Phe	Thr	Asp		65	70	75	80
Val	Cys	Asn	Ser	Gly	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Glu	Leu	His	Asn	Gln	Leu	85	90	95	
Phe	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gly	Ile	Ala	Phe	Leu	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Arg	100	105	110	
Asp	Gly	Arg	Lys	Gly	Gly	Ile	Leu	Ala	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	115	120	125	
Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	130	135	140	
Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	145	150	155	160
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe	165	170	175	
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	180	185	190	
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn	195	200	205	
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	210	215	220	
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	225	230	235	240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	245	250	255	
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	260	265	270	
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met	275	280	285	
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	290	295	300	
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile	305	310	315	320
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys	325	330	335	
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val	340	345	350	

Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
		355					360					365			
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
		370					375					380			
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
385					390					395					400
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
				405						410					415
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
			420						425				430		
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
		435					440						445		
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
		450				455					460				
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
465					470					475					480
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
				485					490					495	
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
			500					505					510		
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
		515					520					525			
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
		530				535					540				
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
545					550					555					560
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
			565						570					575	
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
			580					585					590		
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
		595				600						605			
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
		610				615					620				
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
625					630					635					640
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
				645					650					655	
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
			660					665					670		
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
		675					680					685			
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
		690				695					700				
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
705					710					715					720
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
				725					730					735	
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
			740					745					750		
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
		755					760					765			
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
		770				775					780				
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				805					810					815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		

```

Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr Leu
      835      840      845
Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu Ser
      850      855      860
Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro Asn
865      870      875      880
Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro Trp
      885      890      895
Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn Val
      900      905      910
Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala Leu
      915      920      925
Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser Ala
930      935      940
Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp Ser
945      950      955      960
Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu
      965      970      975
Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe
      980      985      990
Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp
995      1000      1005
Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala Arg
1010      1015      1020
Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp Thr
1025      1030      1035      1040
Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser Val
      1045      1050      1055
Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gly
1060      1065      1070
Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met Asn
1075      1080      1085
Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val Leu
1090      1095      1100
Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala
1105      1110      1115      1120
Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly
      1125      1130      1135
Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser
1140      1145      1150
Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu
1155      1160      1165
Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln
1170      1175      1180
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
1185      1190      1195      1200
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
      1205      1210      1215
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
1220      1225      1230
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
1235      1240      1245

```

<210> 25

<211> 1229

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 25

ES 2 391 892 T3

Met Glu Ala Ser Gln Gly Leu Ala Glu Val Gly Thr Leu Ser Pro Gln

ES 2 391 892 T3

1				5					10					15			
Leu	Ala	Glu	Ser	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Ser	Gln	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ala		
			20					25					30				
Lys	Asn	Gly	Asp	Leu	Glu	Glu	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Asn	Leu	Ala	Lys		
		35					40					45					
Asp	Ile	Phe	Pro	Thr	Lys	Lys	Val	Ile	Ser	Arg	Ile	Gln	Lys	Leu	Gln		
	50					55					60						
Glu	Ala	Leu	Glu	Gln	Leu	Ala	Glu	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Phe	Thr	Asp		
	65				70					75					80		
Val	Cys	Asn	Ser	Gly	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Glu	Leu	Tyr	Glu	Lys	Leu		
				85					90					95			
Phe	Glu	His	Gln	Lys	Glu	Gly	Ile	Ala	Phe	Leu	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Lys		
			100					105					110				
Asn	Gly	Arg	Lys	Gly	Gly	Ile	Leu	Ala	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Gly	Lys		
	115						120					125					
Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu		
	130					135					140						
Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp		
	145				150					155					160		
Val	Lys	Glu	Phe	Ala	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe		
				165					170					175			
His	Gly	Ser	Ser	Lys	Asn	Glu	Arg	Ile	Arg	Asn	Leu	Thr	Arg	Ile	Gln		
			180					185					190				
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Val	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Leu	Asn	Asn		
	195						200					205					
Trp	Gln	Gln	Leu	Ala	Ser	Phe	Asn	Gly	Gln	Ala	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr		
	210					215					220						
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Ser		
	225				230					235					240		
Ala	Val	Cys	Ala	Arg	Ala	Val	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr		
				245					250					255			
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp		
			260					265					270				
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met		
		275					280					285					
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Ile	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro		
	290					295					300						
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Met	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Glu	Ile		
	305				310					315					320		
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Glu	Val	His	Met	Lys		
				325					330					335			
Lys	Ala	Asp	Lys	Pro	Glu	Val	Arg	Pro	Gly	Glu	Lys	Asn	Ser	Gly	Val		
			340					345					350				
Glu	Asp	Ile	Cys	Glu	Met	Leu	Ser	Leu	Thr	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile		
		355					360					365					
Val	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe		
	370					375					380						
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro		
	385				390					395					400		
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu		
				405					410					415			
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Val	Thr	Phe		
			420					425					430				
Ser	Ala	Glu	Asp	Glu	Asn	Glu	Gln	Glu	Asp	Ala	Ser	Asn	Met	Gly	Ser		
			435				440					445					
Ile	Asp	His	Leu	Ser	Asp	Asn	Ala	Leu	Met	Gln	Glu	Ser	Gly	Lys	Met		
	450					455					460						
Ile	Phe	Leu	Met	Ala	Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Gln	Asp	Glu	Gly	His	Gln		
	465				470					475					480		
Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg		

				485					490					495			
Leu	Leu	Lys	Asn	Lys	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val		
			500					505					510				
Thr	His	Leu	Trp	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Gln	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn		
		515					520					525					
Lys	Glu	Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly		
	530					535					540						
Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Ser	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp		
545					550					555					560		
Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly		
			565						570					575			
Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val		
			580					585					590				
Glu	Glu	Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg		
	595						600					605					
Gln	Thr	Thr	Gly	Asp	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Thr	Lys	Gln		
	610					615					620						
Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Phe	Thr	Val	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Ser	Ala	Thr		
625					630				635						640		
Gln	Met	Gln	Leu	Gln	Cys	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu		
			645					650						655			
Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly		
		660						665					670				
Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu	Met	Phe	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu		
	675						680						685				
Glu	Leu	Asp	Met	Leu	Glu	Asp	Ala	Gln	Tyr	Ile	Gln	His	Arg	Val	Gln		
	690					695					700						
Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Ser	Glu	Ser	Gln	Asn	Thr	Lys	Glu	Arg		
705					710					715					720		
Pro	Ser	Glu	Glu	Asn	Trp	Leu	Lys	Ala	Gln	Glu	Phe	Pro	Ser	Gln	Gln		
			725					730						735			
Arg	Lys	Lys	Gly	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Arg	Leu	Leu	Ala		
			740					745					750				
Asn	Pro	Thr	Gln	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Ser	Gln	Met	Ala	Ser	Ile	Ser		
		755					760					765					
Ile	Tyr	Asp	Gln	Ser	Thr	Glu	Ser	Glu	Pro	Gln	Glu	Leu	Ser	Glu	Ala		
	770					775					780						
His	Asp	Val	Thr	Ser	Leu	Gln	Gly	Asp	Gln	His	His	Phe	Glu	Ser	Thr		
785					790				795						800		
Ser	Asp	Ala	Gly	Thr	Ile	Ala	Ser	Leu	Pro	Gln	Gly	Ala	Glu	Ser	Ile		
				805					810					815			
Gly	Gly	Val	Trp	Thr	Asp	Ser	Leu	Leu	Ser	Pro	Ala	Lys	Gly	Phe	Ala		
			820					825					830				
Ala	Asp	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Asn	Glu	Leu	Gln	Ala	Ser	Pro	Gly		
		835					840					845					
Gln	Glu	Ala	Leu	Ser	Glu	Asn	Leu	Gly	Ser	Phe	His	Tyr	Leu	Pro	Arg		
	850					855					860						
Gln	Ser	Ser	Lys	Ala	Asp	Leu	Glu	Pro	Asn	Leu	Asp	Val	Gln	Asp	Ser		
865					870					875					880		
Val	Val	Leu	Tyr	His	Gln	Ser	Pro	Thr	Ala	Asn	Glu	Asn	Gln	Asn	Leu		
				885					890					895			
Glu	Ser	Asn	Glu	Pro	Met	Ile	Glu	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser		
		900						905					910				
Pro	Ser	Ala	Leu	Gln	Gly	Ala	Gln	Ala	Met	Glu	Ala	Gln	Leu	Glu	Leu		
		915					920					925					
Lys	Lys	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Gln	Tyr	Glu	Cys	Asp	Phe	Asn		
	930					935					940						
Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Asp	Thr	Arg	Gln	Asn	Leu	Ser	Ser	Lys		
945					950					955					960		
Phe	Leu	Glu	His	Val	Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Gln	Arg	Pro	Ala	Gly		

ES 2 391 892 T3

```

          965          970          975
Asn Ser Gly Glu Glu Ser Ala His Asn Leu Ser Leu Asp Ser Ser Asn
          980          985          990
Lys Ile Asp Glu Glu Ser Glu Val Ile Thr Val Lys Thr Lys Asn Lys
          995          1000          1005
Ala Arg Arg Ile Leu Ser Asp Asp Glu Asp Glu Asp Ala Phe Lys
          1010          1015          1020
Asp Thr Ser Thr Asn Ser Phe Ser Val Ser Pro Leu Thr Phe Ser Ser
1025          1030          1035          1040
Val Lys His Phe Asp Ala Ser Thr Pro Gln Asn Asp Ser Asn Pro Ser
          1045          1050          1055
Arg Arg Phe Phe Ser Pro Lys Ile Pro Asp Asp Val Asn Thr Ser Leu
          1060          1065          1070
His Pro Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Val Val
          1075          1080          1085
Leu Asp Asp Met Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Thr Ser Ser Glu
          1090          1095          1100
Glu Glu Ser Glu Pro Glu Leu Ser Glu Asp Ser Asn Glu Glu Ala Val
1105          1110          1115          1120
Ala Cys Thr Glu Glu Gln Arg Ser Gly Ala Thr Leu Ala Ser Gly Asn
          1125          1130          1135
Lys His Ser Ser Leu Thr Glu Ser Glu Pro Thr Ser Pro Ala Pro Gln
          1140          1145          1150
Ser Ser Pro Cys Ala Pro Glu Pro Ser Ser Ser Asp Pro Leu Leu Asp
          1155          1160          1165
Pro Pro Gln Asp Pro Ala Val Glu Ala Ala Asn Asp Tyr Glu Ser Leu
          1170          1175          1180
Val Ala Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Thr Gln Glu Ala
1185          1190          1195          1200
Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala Asp Pro Glu
          1205          1210          1215
Val Met Arg Met Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
          1220          1225

```

<210> 26

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Clostridium tetani

<400> 26

```

          Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
10          1          5          10

```

<210> 27

<211> 21

<212> PRT

15 <213> Plasmodium falciparum

<400> 27

ES 2 391 892 T3

Asp Ile Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe
 1 5 10 15
 Asn Val Val Asn Ser
 20

<210> 28

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Streptococcus aureus

<400> 28

10 Gly Ala Val Asp Ser Ile Leu Gly Gly Val Ala Thr Tyr Gly Ala Ala
 1 5 10 15

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

20 <223> Xaa es ciclohexilalanina, fenilalanina o tirosina

<221> VARIANTE

<222> 1, 13

25 <223> Xaa es D-alanina o L-alanina

<223> Péptido sintetizado de forma artificial

<400> 29

30 Xaa Lys Xaa Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Xaa
 1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 30

ttt gatcaa gctt 14

5

<210> 31

<211> 42

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

10

<400> 31

ctaatac gac tcactatagg gctcgagcgg ccgcccgggc ag 42

<210> 32

15 <211> 12

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 32

20 gatcctgccc gg 12

<210> 33

<211> 40

<212> ADN

25 <213> Homo Sapiens

<400> 33

gtaatac gac tcactatagg gcagcgtggt cgcggccgag 40

30 <210> 34

<211> 10

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

35 <400> 34

gatcctcggc 10

<210> 35
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 5
 <400> 35
 ctaatacgac tcactatagg gc 22
 <210> 36
 10 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 36
 15 tcgagcggcc gcccgggcag ga 22
 <210> 37
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Homo Sapiens
 <400> 37
 agcgtggtcg cggccgagga 20
 25 <210> 38
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 30 <400> 38
 atatcgccgc gctcgtcgtc gacaa 25
 <210> 39
 <211> 26
 35 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

ES 2 391 892 T3

	<400> 39		
	agccacacgc agctcattgt agaagg	26	
5	<210> 40		
	<211> 27		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
10	<400> 40		
	gctagtgctc agaataccag actatgg	27	
	<210> 41		
	<211> 25		
	<212> ADN		
15	<213> Homo Sapiens		
	<400> 41		
	cgcttgacat aaaaagtgca gatcc	25	
20	<210> 42		
	<211> 24		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
25	<400> 42		
	gattacaagg atgacgacga taag	24	
	<210> 43		
	<211> 4		
30	<212> PRT		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 43		
35	Asn Val Thr Thr		
	1		

ES 2 391 892 T3

	<210> 44	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
5	<400> 44	
		Asn Ser Ser Leu
		1
10	<210> 45	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
15	<400> 45	
		Asn Glu Ser Gln
		1
20	<210> 46	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
25	<400> 46	
		Asn Val Ser Ile
		1
30	<210> 47	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
35	<400> 47	
		Asn Phe Ser Ser
		1

	<210> 48	
	<211> 4	
	<212> PRT	
5	<213> Homo Sapiens	
	<400> 48	
		Asn Thr Ser Leu
10		1
	<210> 49	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
15		
	<400> 49	
		Asn Lys Ser Met
		1
20	<210> 50	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
25	<400> 50	
		Asn Lys Ser Ser
		1
	<210> 51	
30	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 51	
35		

ES 2 391 892 T3

Glu Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu
1 5 10 15

<210> 52

<211> 15

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 52

Ser Ser Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly
1 5 10 15

10

<210> 53

<211> 19

<212> PRT

15

<213> Homo Sapiens

<400> 53

Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys
1 5 10 15
Lys Lys Ser

20

<210> 54

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25

<400> 54

Lys Lys Lys Ser
1

30

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 55

Lys Lys Ser Ser
1

5

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10

<400> 56

Ser Lys Asp Glu
1

15

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

20

<400> 57

Ser Leu Phe Asp
1

25

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 58

30

Thr Pro Gly Glu
1

<210> 59

<211> 4

<212> PRT

35

<213> Homo Sapiens

	<400> 59	
		Thr Lys Glu Asp 1
5		
	<210> 60	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
10		
	<400> 60	
		Ser Asn Pro Glu 1
15		
	<210> 61	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
20		
	<400> 61	
		Ser Ala Gln Asp 1
	<210> 62	
25		
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 62	
30		
		Thr Leu Met Glu 1
	<210> 63	
	<211> 4	
35		
	<212> PRT	

ES 2 391 892 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 63

5

Thr Val Glu Glu
1

<210> 64

<211> 4

<212> PRT

10

<213> Homo Sapiens

<400> 64

15

Thr Thr Gly Glu
1

<210> 65

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

20

<400> 65

Ser Lys Gln Glu
1

25

<210> 66

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

30

<400> 66

Thr Ile Glu Asp
1

<210> 67

35

<211> 4

ES 2 391 892 T3

	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 67	
5		Ser Asp His Asp 1
	<210> 68	
	<211> 4	
10	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 68	
15		Ser Val Lys Glu 1
	<210> 69	
	<211> 4	
	<212> PRT	
20	<213> Homo Sapiens	
	<400> 69	
25		Thr Arg Asn Glu 1
	<210> 70	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
30		
	<400> 70	
		Thr Gln Glu Glu 1
35	<210> 71	

ES 2 391 892 T3

	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
5	<400> 71	
		Thr Leu Gln Asp 1
	<210> 72	
10	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 72	
15		
		Ser Val Glu Glu 1
	<210> 73	
	<211> 4	
20	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 73	
25		Thr Lys Asn Glu 1
	<210> 74	
	<211> 4	
	<212> PRT	
30	<213> Homo Sapiens	
	<400> 74	
35		Thr Leu Gln Glu 1

ES 2 391 892 T3

	<210> 75	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
5	<400> 75	
		Thr Lys Ala Asp
		1
10	<210> 76	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
15	<400> 76	
		Ser Ile Ile Glu
		1
20	<210> 77	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
25	<400> 77	
		Ser Glu Lys Asp
		1
30	<210> 78	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
35	<400> 78	
		Ser Asp Gly Glu
		1

ES 2 391 892 T3

	<210> 79	
	<211> 4	
	<212> PRT	
5	<213> Homo Sapiens	
	<400> 79	
		Ser Phe Lys Asp
		1
10		
	<210> 80	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
15		
	<400> 80	
		Ser Ser Gly Glu
		1
20		
	<210> 81	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
25		
	<400> 81	
		Thr Glu Glu Asp
		1
	<210> 82	
30	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 82	
35		

ES 2 391 892 T3

Ser Pro Gln Asp
1

<210> 83

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 83

Lys Leu Asp Glu His Ile Ala Tyr
1 5

10

<210> 84

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

15

<400> 84

Gly Gly Ile Leu Ala Asp
1 5

20

<210> 85

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25

<400> 85

Gly Leu Gly Lys Thr Val
1 5

30

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 86

35

ES 2 391 892 T3

Gly Met Phe Asp Ala Ser
1 5

<210> 87

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 87

Gly Val Ile Ile Thr Thr
1 5

10

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Homo Sapiens

<400> 88

Gly Ser Leu Leu Gly Thr
1 5

20

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25

<400> 89

Gly Thr Leu Lys Thr Phe
1 5

30

<210> 90

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

35

<400> 90

ES 2 391 892 T3

Gly Thr Phe Ser Ala Gln

1

5

<210> 91

<211> 6

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 91

10

Gly Val Gly Leu Thr Leu
1 5

<210> 92

<211> 6

<212> PRT

15

<213> Homo Sapiens

<400> 92

20

Gly Leu Thr Leu Thr Ala
1 5

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25

<400> 93

Gly Gln Lys Glu Asn Val
1 5

30

<210> 94

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 391 892 T3

<400> 94

Gly Thr Gly Ser Ala Asp
1 5

5 <210> 95

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10 <400> 95

Gly Ser Ala Asp Ser Ile
1 5

<210> 96

15 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 96

20

Gly Met Glu Lys Ser Phe
1 5

<210> 97

<211> 6

25 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 97

30

Gly Ser Ala Pro Asn Ser
1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

35 <213> Homo Sapiens

ES 2 391 892 T3

<400> 98

Gly Val Glu Glu Ser Ser
1 5

5

<210> 99

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10

<400> 99

Asp Gly Arg Lys
1

15

<210> 100

<211> 1250

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

20

<400> 100

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

145					150					155				160
Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr
				165					170					175
His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile
			180					185					190	Gln
Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn
		195					200					205		Asn
Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp
	210					215					220			Tyr
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys
	225				230					235				240
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu
				245					250					255
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe
			260					265					270	Asp
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys
		275					280					285		Met
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr
	290					295					300			Pro
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala
	305				310					315				Ile
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys
				325					330					Lys
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp
			340					345					350	Val
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu
		355					360					365		Ile
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys
	370					375					380			Phe
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser
	385				390					395				Pro
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg
			405						410					Leu
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser
		420						425					430	Ala
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile
		435					440					445		Asp
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile
	450					455					460			Phe
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr
	465				470				475					Leu
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu
			485						490					Leu
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr
			500					505					510	His
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys
		515					520					525		Asp
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu
	530					535					540			Thr
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn
	545				550				555					Pro
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln
			565						570				575	Lys
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu
			580					585					590	Glu
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln
		595					600					605		Thr
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu
	610				615						620			Leu
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln
	625				630					635				Leu
														640

Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
				645					650					655	
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
			660					665					670		
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
		675					680					685			
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	690					695					700				
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
705					710					715					720
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
				725					730					735	
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
			740					745					750		
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
		755					760					765			
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
	770					775					780				
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
785					790					795					800
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
				805				810						815	
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
			820					825					830		
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
		835					840					845			
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
	850					855					860				
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
865					870					875					880
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
				885					890					895	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
			900					905					910		
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
		915					920					925			
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
	930					935					940				
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
945					950					955					960
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
				965					970					975	
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
			980					985					990		
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
		995					1000					1005			
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
	1010					1015					1020				
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
1025					1030					1035					1040
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
				1045					1050					1055	
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
			1060					1065					1070		
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
		1075					1080					1085			
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
	1090					1095					1100				
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
1105					1110					1115					1120
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly

ES 2 391 892 T3

```

      1125      1130      1135
Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser
      1140      1145      1150
Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu
      1155      1160      1165
Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln
      1170      1175      1180
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
1185      1190      1195      1200
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
      1205      1210      1215
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
      1220      1225      1230
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
      1235      1240      1245
Asn Asn
      1250

```

<210> 101

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 101

```

      Phe Ile Lys Trp Thr Pro Gly Met Gly Val Lys Thr Phe His Gly Pro
      1           5           10           15
10 Ser

```

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Homo Sapiens

<400> 102

```

      Glu Phe Ile Lys Trp Thr Pro Gly Met Gly Val Lys Thr Phe His Gly
      1           5           10           15
20 Pro Ser Lys

```

<210> 103

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25

ES 2 391 892 T3

<400> 103

```

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

```

5 <210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10 <400> 104

```

      Cys Glu Met Pro Ser Leu Ser Arg Arg Asn Asp Leu Ile Ile Trp Ile
      1      5      10      15
      Arg

```

<210> 105

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 105

20

```

      Ile Cys Glu Met Pro Ser Leu Ser Arg Arg Asn Asp Leu Ile Ile Trp
      1      5      10      15
      Ile Arg Leu

```

<210> 106

<211> 29

25 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 106

```

      Pro Asp Val Asp Ala Ile Cys Glu Met Pro Ser Leu Ser Arg Arg Asn
      1      5      10      15
      Asp Leu Ile Ile Trp Ile Arg Leu Val Pro Leu Gln Glu
      20      25

```

30

ES 2 391 892 T3

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5

<400> 107

Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
1				5					10					15	
Pro															

10

<210> 108

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

15

<400> 108

Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
1				5					10					15	
Trp	Pro	Ile													

20

<210> 109

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 109

25

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

30

<210> 110

<211> 4334

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 110

atgcgcgggg	cgaggagtgg	cgaaattcaa	gtccaaaact	ctaagctcca	agctccaagc	60
tccaagctcc	aagctccaaa	ctccgcgcgg	ggtaactgga	acccaatccg	agggctcatgg	120
aggcatcccg	aaggtttccg	gaagccgagg	ccttgagccc	agagcaggct	gtcattacc	180
taagggtcct	gctgtgtcgc	ccagactgga	attcagtggc	ctgatcatag	ttcactgcag	240
cctcgaactc	ctgggctcaa	gcagtcctcc	tgccccagcc	tccttagtag	ctgggactta	300
agatatgtga	aagaggccaa	agaagcaact	aagaatggag	acctggaaga	agcattttaa	360
cttttcaatt	tggcaaagga	catttttccc	aatgaaaaag	tgctgagcag	aatccaaaaa	420
atacaggaag	ccttgaggga	gttggcagaa	cagggagatg	atgaatttac	agatgtgtgc	480
aactctggct	tgctacttta	tcgagaactg	cacaaaccaac	tctttgagca	ccagaaggaa	540
ggcatagctt	tcctctatag	cctgtatagg	gatggaagaa	aaggtggtat	attggctgat	600
gatatgggat	tagggaagac	tgttcaaact	attgctttcc	tttccggtat	gtttgatgca	660
tcacttgtga	atcatgtgct	gctgatcatg	ccaaccaatc	ttattaacac	atgggtaaaa	720
gaattcatca	agtggactcc	aggaatgaga	gtcaaaacct	ttcatggtcc	tagcaaggat	780
gaacggacca	gaaacctcaa	tcggattcag	caaaggaatg	gtgttattat	cactacatac	840
caaagtgtta	tcaataactg	gcagcaactt	tcaagcttta	ggggccaaga	gtttgtgtgg	900
gactatgtca	tcctcgatga	agcacataaa	ataaaaaacct	catctactaa	gtcagcaata	960
tgtgctcgtg	ctattcctgc	aagtaatcgc	ctcctcctca	caggaacccc	aatccagaat	1020
aattttacaag	aactatggtc	cctatttggat	tttgcttgct	aagggtccct	gctgggaaca	1080
ttaaaaactt	ttaagatgga	gtatgaaaat	cctattacta	gagcaagaga	gaaggatgct	1140
accccaggag	aaaaagcctt	gggattttaa	atatctgaaa	acttaatggc	aatcataaaa	1200
ccctattttc	tcaggaggac	taaagaagac	gtacagaaga	aaaagtcaag	caaccagag	1260
gccagactta	atgaaaagaa	tcagatgtt	gatgccattt	gtgaaatgcc	ttccctttcc	1320
aggaaaaatg	attttaattat	ttggatacga	cttgtgcctt	tacaagaaga	aatatacagg	1380
aaatttgtgt	cttttagatca	tatcaaggag	ttgctaattg	agacgcgctc	acctttggct	1440
gagctagggt	tcttaaagaa	gctgtgtgat	cctcctaggc	tgctgtctgc	acgggcttgt	1500
tgtttgctaa	atcttgggac	attctctgct	caagatggaa	atgaggggga	agattcccca	1560
gatgtggacc	atattgatca	agtaactgat	gacacattga	tggaagaatc	tgaaaaaatg	1620
atattcctaa	tggacctact	taagaggctg	cgagatgagg	gacatcaaac	tctgggtgtt	1680
tctcaatcga	ggcaaattct	aaacatcatt	gaacgcctct	taaagaatag	gcactttaag	1740
acattgcgaa	tcgatgggac	agttactcat	cttttggaac	gagaaaaaag	aattaactta	1800
ttccagcaaa	ataaagatta	ctctgttttt	ctgettacca	ctcaagtagg	tggtgtcggt	1860
ttaacattaa	ctgcagcaac	tagagtggtc	atttttgacc	ctagctggaa	tcctgcaact	1920
gatgctcaag	ctgtggatag	agtttaccga	attggacaaa	aagagaatgt	tgtgggtttat	1980
aggctaatac	cttgtgggac	tgtagaggaa	aaaatatata	gaagacaggt	tttcaaggac	2040
tcattaataa	gacaaactac	tggtgaaaaa	aagaacctt	tcgatattt	tagtaaacaa	2100
gaattaagag	agctctttac	aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gctgcagctt	2160
cagtcttttc	atgctgctca	gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	2220
ctgcagtctt	tggggatagc	tggaatctca	gaccatgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	2280
tctgttaaag	aagagcttga	tgtggtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	2340
aaagctcaat	tcctcgttga	attcgagtct	caaaataaag	agttcctgat	ggaacaacaa	2400
agaactagaa	atgagggggc	ctggctaaga	gaacctgtat	ttccttcttc	aacaaagaag	2460
aaatgcccta	aattgaataa	accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	2520
actcaggaag	aagatatcag	ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgccccaa	2580
gagggtgaga	aacaagatct	ctccagtata	aaggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggg	2640
aaaggtacag	gtagtgtctga	ctctatagct	actttaccaa	aggggtttgg	aagtgtagaa	2700
gaactttgta	ctaactcttc	attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aatgaagct	2760
gtacaaaaag	agacattaca	agagggcct	aagcaagagg	cactgcaaga	ggatcctctg	2820
gaaagtttta	attatgtact	tagcaaatca	accaaagctg	atattgggcc	aaatttagat	2880
caactaaagg	atgatgagat	tttacgtcat	tgcaatcctt	ggcccattat	ttccataaca	2940

```

aatgaaagtc aaaatgcaga atcaaagtga tccattattg aaatagctga tgacctttca 3000
gcatcccata gtgcactgca ggatgctcaa gcaagtgagg ccaagttgga agaggaacct 3060
tcagcatctt caccacagta tgcattgtgat ttcaatcttt tcttggaaga ctcagcagac 3120
aacagacaaa atttttccag tcagtcttta gagcatgttg agaaagaaaa tagcttgtgt 3180
ggctctgcac ctaattccag agcagggttt gtgcatagca aaacatgtct cagttgggag 3240
ttttctgaga aagacgatga accagaagaa gtagtagtta aagcaaaaat cagaagtaaa 3300
gctagaagga ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt cttttaaaga tacctcaagc 3360
ataaatccat tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg tgaaacaatt tgatgcttca 3420
actcccaaaa atgacatcag tccaccagga aggttctttt catctcaaat acccagtagt 3480
gtaaataagt ctatgaactc tagaagatct ctggcttcta ggaggtctct tattaatatg 3540
gttttagacc acgtggagga catggaggaa agacttgacg acagcagtga agcaaagggg 3600
cctgaagatt atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg gcgaagcctc caagtataca 3660
gaagaggatc cttccggaga aacactgtct tcagaaaaca agtccagctg gttaattgacg 3720
tctaagccta gtgctctagc tcaagagacc tctcttggtg cccctgagcc tttgtctggt 3780
gaacagttgg ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg ctacaaatga ctatgagact 3840
cttgtaaagc gtggaaaaga actaaaagag tgtggaaaaa tccaggaggc cctaaactgc 3900
ttagttaaag cgcttgacat aaaaagtgca gatcctgaag ttatgctctt gactttaagt 3960
ttgtataagc aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt ttattgtatt taaagttaa 4020
actgaatatg agggaatttt tgttcccata attggattct ttgggaacat gaagcattca 4080
ggcttaagc aagaaagatc tcaaaaagca acttctgccc tgcaacgccc cccactccat 4140
agtctggtat tctgagcact agcttaatat ttcttcaact gaatattctt atattttagg 4200
catattctat aaatttaact gtgttgtttc ttggaaagt ttgtaaaatt attctggtca 4260
ttcttaattt tactctgaaa gtgatcatct ttgtatataa cagttcagat aagaaaatta 4320
aagttacttt tctc 4334

```

<210> 111

<211> 4312

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 111

aaattcaagc	tccaaactct	aagctccaag	ctccaagctc	caagctccaa	gtcccaaact	60
cccgccgggg	taactggaac	ccaatccgag	ggatcatggag	gcaccccgaa	ggtttccgga	120
agccgaggcc	ttgagccag	agcaggctgc	tcattaccta	agggctcttg	tgtgtcgccc	180
agactggaat	tcagtggcct	gatcatagtt	cactgcagcc	tcgaactcct	gggctcaagc	240
agtcctcctg	ccccagcctc	cctagtagct	gggacttaag	atatgtgaaa	gaggccaaag	300
aagcaactaa	gaatggagac	ctggaagaag	cattttaaact	tttcaatttg	gcaaaggaca	360
tttttcccaa	tgaaaaagtg	ctgagcagaa	tcacaaaaat	acaggaagcc	ttggaggagt	420
tggcagaaca	gggagatgat	gaattttacag	atgtgtgcaa	ctctggcttg	ctactttatc	480
gagaactgca	caaccaactc	tttgagcacc	agaagggaag	catagctttc	ctctatagcc	540
tgtataggga	tggaaagaaa	gggtgtatat	tggctgatga	tatgggatta	gggaagactg	600
ttcaaactcat	tgttttcctt	tccggtatgt	ttgatgcac	acttgtgaat	catgtgctgc	660
tgatcatgcc	aaccaatctt	attaacacat	gggtaaaaga	attcatcaag	tggactccag	720
gaatgagagt	caaaaccttt	catggctcta	gcaaggatga	acggaccaga	aacctcaatc	780
ggattcagca	aagggaatggt	gttattatca	ctacatacca	aatgttaatc	aataactggc	840
agcaactttc	aagcttttagg	ggccaagagt	ttgtgtggga	ctatgtcatc	ctcgatgaag	900
cacataaaat	aaaaacctca	tctactaagt	cagcaatatg	tgtctgtgct	attcctgcaa	960
gtaatgcctt	cctcctcaca	ggaaccccaa	tccagaataa	tttacaagaa	ctatggtccc	1020
tatttgattt	tgtttgtcaa	gggtccctgc	tgggaacatt	aaaaactttt	aagatggagt	1080
atgaaaatcc	tattactaga	gcaagagaga	aggatgctac	cccaggagaa	aaagccttgg	1140
gattttaaatt	atctgaaaac	ttaatggcaa	tcataaaaacc	ctattttctc	aggaggacta	1200
aagaagacgt	acagaagaaa	aagtcaagca	accagagggc	cagacttaat	gaaaagaatc	1260
cagatgttga	tgccatttgt	gaaatgcctt	ccctttccag	gaaaaatgat	ttaattattt	1320
ggatacgact	tgtgccttta	caagaagaaa	tatacaggaa	atttgtgtct	ttagatcata	1380
tcaaggagtt	gctaattggag	acgcgctcac	ctttggctga	gctagggtgtc	ttaaagaagc	1440
tgtgtgatca	tcctaggctg	ctgtctgcac	gggcttgttg	tttgctaaat	cttgggacat	1500
tctctgctca	agatggaaat	gagggggaag	attccccaga	tgtggaccat	attgatcaag	1560
taactgatga	cacattgatg	gaagaatctg	gaaaaatgat	attcctaattg	gacctactta	1620
agaggctgcg	agatgaggga	catcaaactc	tgggtgtttc	tcaatcgagg	caaattctaa	1680
acatcattga	acgcctotta	aagaataggc	actttaagac	attgcgaatc	gatgggacag	1740
ttactcatct	tttggaacga	gaaaaaagaa	ttaacttatt	ccagcaaaat	aaagattact	1800

ctgtttttct	gcttaccact	caagtaggtg	gtgtcggttt	aacattaact	gcagcaacta	1860
gagtggatcat	ttttgacct	agctggaatc	ctgcaactga	tgctcaagct	gtggatagag	1920
tttaccgaat	tggacaaaa	gagaatgttg	tggtttatag	gctaatact	tgtgggactg	1980
tagaggaaaa	aatatacaga	agacaggttt	tcaaggactc	attaataaga	caaactactg	2040
gtgaaaaaaa	gaaccctttc	cgatatttta	gtaaacaga	attaagagag	ctctttacaa	2100
tcgaggatct	tcagaactct	gtaaccacgc	tcgagcttca	gtctttgcat	gctgctcaga	2160
ggaaatctga	tataaaacta	gatgaacata	ttgcctacct	gcagtccttg	gggatagctg	2220
gaatctcaga	ccatgatttg	atgtacacat	gtgatctgtc	tgtaaagaa	gagcttgatg	2280
tggtagaaga	atctcactat	attcaacaaa	gggttcagaa	agctcaattc	ctcggtgaat	2340
tcgagtctca	aaataaagag	ttcctgatgg	aacaacaaag	aactagaaat	gagggggcct	2400
ggctaagaga	acctgtattt	ccttcttcaa	caaagaagaa	atgccctaaa	ttgaataaac	2460
cacagcctca	gccttcacct	cttctaagta	ctcatcatac	tcaggaagaa	gatattcagtt	2520
ccaaaatggc	aagtgtagtc	attgatgatc	tgcccaagaa	gggtgagaaa	caagatctct	2580
ccagtataaa	ggtgaatgtt	accaccttgc	aagatggtaa	aggtacaggt	agtgcctgact	2640
ctatagctac	tttaccaaag	gggtttggaa	gtgtagaaga	actttgtact	aactcttcat	2700
tgggaatgga	aaaaagcttt	gcaactaaaa	atgaagctgt	acaaaaagag	acattacaag	2760
agggggcctaa	gcaagaggca	ctgcaagagg	atcctctgga	aagttttaat	tatgtactta	2820
gcaaatcaac	caaagctgat	attgggccaa	atttagatca	actaaaggat	gatgagattt	2880
tacgtcattg	caatccttgg	cccattattt	ccataacaaa	tgaagtcag	aatgcagaat	2940
caaatgtatc	cattattgaa	atagctgatg	acctttcagc	atcccatagt	gcactgcagg	3000
atgtctcaagc	aagtgaggcc	aagttggaag	aggaaccttc	agcatcttca	ccacagtatg	3060
catgtgattt	caatcttttc	ttggaagact	cagcagacaa	cagacaaaat	ttttccagtc	3120
agtctttaga	gcatgttgag	aaagaaaata	gcttgtgtgg	ctctgcacct	aattccagag	3180
caggggtttgt	gcatagcaaa	acatgtctca	gttgggagtt	ttctgagaaa	gacgatgaac	3240
cagaagaagt	agtagttaa	gcaaaaatca	gaagtaaagc	tagaaggatt	gtttcagatg	3300
gcgaagatga	agatgattct	tttaaagata	cctcaagcat	aatccattc	aacacatctc	3360
tctttcaatt	ctcatctgtg	aaacaatttg	atgcttcaac	tcccaaaaat	gacatcagtc	3420
caccaggaag	gttcttttca	tctcaaatac	ccagtagtgt	aaataagctc	atgaactcta	3480
gaagatctct	ggcttctagg	aggtctctta	ttaatatggg	tttagaccac	gtggaggaca	3540
tggaggaaag	acttgacgac	agcagtgaag	caaagggtcc	tgaagattat	ccagaagaag	3600
gggtggagga	aagcagtggc	gaagcctcca	agtatacaga	agaggatcct	tccggagaaa	3660
cactgtcttc	agaaaacaag	tccagctggg	taatgacgtc	taagcctagt	gctctagctc	3720
aagagacctc	tcttggtgcc	cctgagcctt	tgtctggtga	acagttggtt	ggttctcccc	3780
aggataaggc	ggcagaggct	acaaatgact	atgagactct	tgtaaagcgt	ggaaaagaac	3840
taaaagagtg	tggaaaaatc	caggaggccc	taaactgctt	agttaaagcg	cttgacataa	3900
aaagtgcaga	tcttgaagtt	atgctcttga	ctttaagttt	gtataagcaa	cttaataaca	3960
attgagaatg	taacctgttt	attgtatttt	aaagtgaaac	tgaatatgag	ggaatttttg	4020
ttcccataat	tggattcttt	gggaacatga	agcattcagg	cttaaggcaa	gaaagatctc	4080
aaaaagcaac	ttctgccttg	caacgcccc	cactccatag	tctggtatc	tgagcaactag	4140
cttaatatatt	cttcaactga	atattcttat	attttaggca	tattctataa	atttaactgt	4200
gttggtttct	ggaaagtgtt	gtaaaattat	tctggtcatt	cttaatttta	ctctgaaagt	4260
gatcatcttt	gtatataaca	gttcagataa	gaaaattaaa	gttacttttc	tc	4312

<210> 112

<211> 4194

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 112

```

aaattcaagc tccaaactct aagctccaag ctccaagctc caagctccaa gctccaaact 60
cccgccgggg taactggaac ccaatccgag ggtcatggag gcatcccgaa ggtttccgga 120
agccgaggcc ttgagcccag agcaggctgc tcattaccta agatatgtga aagaggccaa 180
agaagcaact aagaatggag acctggaaga agcattttaa cttttcaatt tggcaaagga 240
catttttccc aatgaaaaag tgctgagcag aatccaaaaa atacaggaag ccttgaggga 300
gttggcagaa cagggagatg atgaatttac agatgtgtgc aactctggct tgctacttta 360
tcgagaactg cacaaccaac tctttgagca ccagaaggaa ggcatagctt tcctctatag 420
cctgtatagg gatggaagaa aaggtggtat attggctgat gatatgggat tagggaagac 480
tgttcaaadc attgctttcc tttccggtat gtttgatgca tcacttgtga atcatgtgct 540
gctgatcatg ccaaccaatc ttattaacac atgggtaaaa gaattcatca agtggactcc 600
aggaatgaga gtcaaaacct ttcatggtcc tagcaaggat gaacggacca gaaacctcaa 660
tcggattcag caaaggaatg gtgttattat cactacatac caaatgttaa tcaataactg 720

```

gcagcaactt	tcaagcttta	ggggccaaga	gtttgtgtgg	gactatgtca	tcctcgatga	780
agcacataaa	ataaaaaacct	catctactaa	gtcagcaata	tgtgctcgtg	ctattcctgc	840
aagtaatcgc	ctcctcctca	caggaacccc	aatccagaat	aatttacaa	aactatgggc	900
cctatttgat	tttgcttgct	aagggtccct	gctgggaaca	ttaaaaactt	ttaagatgga	960
gtatgaaaat	cctattacta	gagcaagaga	gaaggatgct	acccaggag	aaaaagcctt	1020
gggattttaa	atatctgaaa	acttaatggc	aatcataaaa	ccctattttc	tcaggaggac	1080
taaagaagac	gtacagaaga	aaaagtcaag	caaccagag	gccagactta	atgaaaagaa	1140
tccagatggt	gatgccattt	gtgaaatgcc	ttccctttcc	aggaaaaatg	atttaattat	1200
ttggatacga	cttgtgcctt	tacaagaaga	aataacagag	aaatttgtgt	ctttagatca	1260
tatcaaggag	ttgctaattg	agacgcgctc	acctttggct	gagctagggt	tcttaaagaa	1320
gctgtgtgat	catcctaggc	tgctgtctgc	acgggcttgt	tgtttgctaa	atcttgggac	1380
attctctgct	caagatggaa	atgaggggga	agattcccca	gatgtggacc	atattgatca	1440
agtaactgat	gacacattga	tggaagaatc	tggaaaaaatg	atattcctaa	tggacctact	1500
taagaggctg	cgagatgagg	gacatcaaac	tctggtgttt	tctcaatcga	ggcaaatctt	1560
aaacatcatt	gaacgcctct	taaagaatag	gcactttaag	acattgcgaa	tcgatgggac	1620
agttactcat	cttttggaac	gagaaaaaag	aattaactta	ttccagcaaa	ataaagatta	1680
ctctgttttt	ctgcttacca	ctcaagtagg	tggtgtcggg	ttaacattaa	ctgcagcaac	1740
tagagtggct	atttttgacc	ctagctggaa	tcttgcaact	gatgctcaag	ctgtggatag	1800
agttttaccga	attggacaaa	aagagaatgt	tgtggtttat	aggctaatac	cttgtgggac	1860
tgtagaggaa	aaaatatata	gaagacaggt	tttcaaggac	tcattaataa	gacaaactac	1920
tggtgaaaaa	aagaacctt	tccgatattt	tagtaaacaa	gaattaagag	agctctttac	1980
aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaaccca	gctgcagctt	cagtctttgc	atgctgctca	2040
gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	ctgcagtctt	tggggatagc	2100
tggaaatctca	gacctgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	tctgttaaa	aagagcttga	2160
tgtggtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	aaagctcaat	tcctcgttga	2220
attcgagtct	caaaaataaag	agttcctgat	ggaacaacaa	agaactagaa	atgagggggc	2280
ctggctaaga	gaacctgtat	ttcctttctt	aacaaagaag	aaatgccta	aattgaataa	2340
accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	actcaggaag	aagatctcag	2400
ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgcccaaa	gagggtgaga	aacaagatct	2460
ctccagtata	aaggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggt	aaaggtacag	gtagtgtctga	2520
ctctatagct	actttaccaa	aggggttttg	aagtgtagaa	gaactttgta	ctaactcttc	2580
attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aaatgaagct	gtacaaaaag	agacattaca	2640
agaggggcct	aagcaagagg	cactgcaaga	ggatcctctg	gaaagtttta	attatgtact	2700
tagcaaatca	accaaagctg	atattggggc	aaatttagat	caactaaagg	atgatgagat	2760
tttacgtcat	tgcaatcctt	ggcccatatt	ttccataaca	aatgaaagtc	aaaatgcaga	2820
atcaaatgta	tccattattg	aaatagctga	tgacctttca	gcattccata	gtgcactgca	2880
ggatgctcaa	gcaagtggag	ccaagttgga	agaggaacct	tcagcatctt	caccacagta	2940
tgcattgtgat	ttcaatcttt	tcttggaaga	ctcagcagac	aacagacaaa	atttttccag	3000
tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	ggctctgcac	ctaattccag	3060
agcagggttt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttgggag	ttttctgaga	aagacgatga	3120
accagaagaa	gtagtattta	aagcaaaaaat	cagaagttaa	gctagaagga	ttgtttcaga	3180
tggcgaagat	gaagatgatt	cttttaaaaga	tacctcaagc	ataaatccat	tcaacacatc	3240
tctctttcaa	ttctcatctg	tgaacaatt	tgatgcttca	actcccaaaa	atgacatcag	3300
tcaccagga	aggttctttt	catctcaaat	accagtagt	gtaaataagt	ctatgaactc	3360
tagaagatct	ctggcttcta	ggaggtctct	tattaatatg	gttttagacc	acgtggagga	3420
catggaggaa	agacttgacg	acagcagtga	agcaaagggt	cctgaagatt	atccagaaga	3480
aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	gaagaggatc	cttccggaga	3540
aacactgtct	tcagaaaaca	agtccagctg	gttaatgacg	tctaagccta	gtgctctagc	3600
tcaagagacc	tctcttggtg	cccctgagcc	tttgtctggt	gaacagttgg	ttggttctcc	3660
ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	cttgtaaagc	gtggaaaaga	3720
actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	ttagttaaag	cgcttgacat	3780
aaaaagtga	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	ttgtataagc	aacttaataa	3840
caattgagaa	tgtaacctgt	ttattgtatt	ttaaagtga	actgaatatg	agggaatttt	3900
tgttcccata	attgattct	ttgggaacat	gaagcattca	ggcttaaggc	aagaaagatc	3960
tcaaaaagca	acttctgccc	tgcacgcgcc	cccactccat	agtctggtat	tctgagcact	4020
agcttaatat	ttcttcactt	gaatattctt	atatttttag	catattctat	aaatttaact	4080
gtgttgtttc	ttggaaggtt	ttgtaaaatt	attctggtca	ttcttaattt	tactctgaaa	4140
gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	aagttacttt	tctc	4194

<210> 113

<211> 1127

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 113

Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Thr	Val	Gln	Ile	Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met
1				5					10					15	
Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Asn	His	Val	Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn
			20					25					30		
Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	Val	Lys	Glu	Phe	Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met
		35					40					45			
Arg	Val	Lys	Thr	Phe	His	Gly	Pro	Ser	Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn
	50					55				60					
Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	Gln	Arg	Asn	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln
65					70					75					80
Met	Leu	Ile	Asn	Asn	Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu
			85						90					95	
Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr
			100					105					110		
Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn
		115					120					125			
Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu
	130					135						140			
Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu
145					150					155					160
Lys	Thr	Phe	Lys	Met	Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu
			165						170					175	
Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu
			180					185					190		
Asn	Leu	Met	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu
		195					200					205			
Asp	Val	Gln	Lys	Lys	Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu
	210					215					220				
Lys	Asn	Pro	Asp	Val	Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg
225					230					235					240
Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu
			245						250					255	
Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met
			260					265					270		
Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys
		275					280					285			
Asp	His	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu
	290					295					300				
Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp
305					310					315					320
Val	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser
			325						330					335	
Gly	Lys	Met	Ile	Phe	Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu
			340					345					350		
Gly	His	Gln	Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile
		355					360					365			
Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp
	370					375					380				
Gly	Thr	Val	Thr	His	Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe
385					390					395					400
Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly
			405						410					415	
Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp
			420					425					430		
Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr
		435					440					445			
Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys

450		455		460
Gly Thr Val Glu Glu Lys	Ile Tyr Arg Arg	Gln Val Phe Lys Asp Ser		
465	470	475		480
Leu Ile Arg Gln Thr Thr	Gly Glu Lys Lys Asn Pro	Phe Arg Tyr Phe		
	485	490		495
Ser Lys Gln Glu Leu Arg	Glu Leu Phe Thr Ile	Glu Asp Leu Gln Asn		
	500	505		510
Ser Val Thr Gln Leu Gln	Leu Gln Ser Leu His	Ala Ala Gln Arg Lys		
	515	520		525
Ser Asp Ile Lys Leu Asp	Glu His Ile Ala Tyr	Leu Gln Ser Leu Gly		
	530	535		540
Ile Ala Gly Ile Ser Asp	His Asp Leu Met Tyr	Thr Cys Asp Leu Ser		
545	550	555		560
Val Lys Glu Glu Leu Asp	Val Val Glu Glu Ser	His Tyr Ile Gln Gln		
	565	570		575
Arg Val Gln Lys Ala Gln	Phe Leu Val Glu Phe	Glu Ser Gln Asn Lys		
	580	585		590
Glu Phe Leu Met Glu Gln	Gln Arg Thr Arg Asn	Glu Gly Ala Trp Leu		
	595	600		605
Arg Glu Pro Val Phe Pro	Ser Ser Thr Lys Lys	Lys Cys Pro Lys Leu		
	610	615		620
Asn Lys Pro Gln Pro Gln	Pro Ser Pro Leu Leu	Ser Thr His His Thr		
625	630	635		640
Gln Glu Glu Asp Ile Ser	Ser Lys Met Ala Ser	Val Val Ile Asp Asp		
	645	650		655
Leu Pro Lys Glu Gly Glu	Lys Gln Asp Leu Ser	Ser Ile Lys Val Asn		
	660	665		670
Val Thr Thr Leu Gln Asp	Gly Lys Gly Thr Gly	Ser Ala Asp Ser Ile		
	675	680		685
Ala Thr Leu Pro Lys Gly	Phe Gly Ser Val Glu	Glu Glu Leu Cys Thr Asn		
	690	695		700
Ser Ser Leu Gly Met Glu	Lys Ser Phe Ala Thr	Lys Asn Glu Ala Val		
705	710	715		720
Gln Lys Glu Thr Leu Gln	Glu Gly Pro Lys Gln	Glu Ala Leu Gln Glu		
	725	730		735
Asp Pro Leu Glu Ser Phe	Asn Tyr Val Leu Ser	Lys Ser Thr Lys Ala		
	740	745		750
Asp Ile Gly Pro Asn Leu	Asp Gln Leu Lys Asp	Asp Glu Ile Leu Arg		
	755	760		765
His Cys Asn Pro Trp Pro	Ile Ile Ser Ile Thr	Asn Glu Ser Gln Asn		
	770	775		780
Ala Glu Ser Asn Val Ser	Ile Ile Glu Ile Ala	Asp Asp Leu Ser Ala		
785	790	795		800
Ser His Ser Ala Leu Gln	Asp Ala Gln Ala Ser	Glu Ala Lys Leu Glu		
	805	810		815
Glu Glu Pro Ser Ala Ser	Ser Pro Gln Tyr Ala	Cys Asp Phe Asn Leu		
	820	825		830
Phe Leu Glu Asp Ser Ala	Asp Asn Arg Gln Asn	Phe Ser Ser Gln Ser		
	835	840		845
Leu Glu His Val Glu Lys	Glu Asn Ser Leu Cys	Gly Ser Ala Pro Asn		
	850	855		860
Ser Arg Ala Gly Phe Val	His Ser Lys Thr Cys	Leu Ser Trp Glu Phe		
865	870	875		880
Ser Glu Lys Asp Asp Glu	Pro Glu Glu Val Val	Lys Ala Lys Ile		
	885	890		895
Arg Ser Lys Ala Arg Arg	Ile Val Ser Asp Gly	Glu Asp Glu Asp Asp		
	900	905		910
Ser Phe Lys Asp Thr Ser	Ser Ile Asn Pro Phe	Asn Thr Ser Leu Phe		
	915	920		925
Gln Phe Ser Ser Val Lys	Gln Phe Asp Ala Ser	Thr Pro Lys Asn Asp		
	930	935		940

ES 2 391 892 T3

Ile	Ser	Pro	Pro	Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val
945					950					955					960
Asn	Lys	Ser	Met	Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu
				965					970						975
Ile	Asn	Met	Val	Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp
			980					985					990		
Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val
		995					1000					1005			
Glu	Glu	Ser	Ser	Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser
	1010					1015					1020				
Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser
1025					1030					1035					1040
Lys	Pro	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro
			1045						1050						1055
Leu	Ser	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu
		1060						1065					1070		
Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys
		1075					1080					1085			
Glu	Cys	Gly	Lys	Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu
	1090				1095						1100				
Asp	Ile	Lys	Ser	Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu
1105					1110					1115					1120
Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn	Asn	Asn									
				1125											

<210> 114

<211> 1127

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 114

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

225					230					235				240
Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu
				245					250					255
Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Met
			260					265					270	
Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu
		275					280					285		Cys
Asp	His	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn
	290					295				300				Leu
Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro
305					310				315					320
Val	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu
			325					330						335
Gly	Lys	Met	Ile	Phe	Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp
		340					345						350	Glu
Gly	His	Gln	Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn
	355					360					365			Ile
Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile
370					375					380				Asp
Gly	Thr	Val	Thr	His	Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu
385					390				395					Phe
Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val
			405					410						Gly
Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe
		420					425					430		Asp
Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val
	435					440						445		Tyr
Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr
450					455					460				Cys
Gly	Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp
465				470					475					Ser
Leu	Ile	Arg	Gln	Thr	Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr
		485					490						495	Phe
Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln
		500					505					510		Asn
Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg
	515				520						525			Lys
Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu
530					535					540				Gly
Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu
545				550					555					Ser
Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln
		565					570						575	Gln
Arg	Val	Gln	Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn
		580					585						590	Lys
Glu	Phe	Leu	Met	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp
	595					600					605			Leu
Arg	Glu	Pro	Val	Phe	Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys
610					615					620				Leu
Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His
625				630					635					Thr
Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp
		645						650					655	Asp
Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val
	660						665						670	Asn
Val	Thr	Thr	Leu	Gln	Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser
	675					680						685		Ile
Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr
	690				695				700					Asn
Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala
705				710					715					Val
														720

Gln Lys Glu Thr Leu Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu
 725 730 735
 Asp Pro Leu Glu Ser Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala
 740 745 750
 Asp Ile Gly Pro Asn Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg
 755 760 765
 His Cys Asn Pro Trp Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn
 770 775 780
 Ala Glu Ser Asn Val Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala
 785 790 795 800
 Ser His Ser Ala Leu Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu
 805 810 815
 Glu Glu Pro Ser Ala Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu
 820 825 830
 Phe Leu Glu Asp Ser Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser
 835 840 845
 Leu Glu His Val Glu Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn
 850 855 860
 Ser Arg Ala Gly Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe
 865 870 875 880
 Ser Glu Lys Asp Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile
 885 890 895
 Arg Ser Lys Ala Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp
 900 905 910
 Ser Phe Lys Asp Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe
 915 920 925
 Gln Phe Ser Ser Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp
 930 935 940
 Ile Ser Pro Pro Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val
 945 950 955 960
 Asn Lys Ser Met Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu
 965 970 975
 Ile Asn Met Val Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp
 980 985 990
 Asp Ser Ser Glu Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val
 995 1000 1005
 Glu Glu Ser Ser Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser
 1010 1015 1020
 Gly Glu Thr Leu Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser
 1025 1030 1035 1040
 Lys Pro Ser Ala Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro
 1045 1050 1055
 Leu Ser Gly Glu Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu
 1060 1065 1070
 Ala Thr Asn Asp Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys
 1075 1080 1085
 Glu Cys Gly Lys Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu
 1090 1095 1100
 Asp Ile Lys Ser Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu
 1105 1110 1115 1120
 Tyr Lys Gln Leu Asn Asn Asn
 1125

<210> 115

<211> 1127

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 115

ES 2 391 892 T3

Met Gly Leu Gly Lys Thr Val Gln Ile Ile Ala Phe Leu Ser Gly Met

ES 2 391 892 T3

1	5	10	15
Phe Asp Ala Ser	Leu Val Asn His	Val Leu Leu Ile Met	Pro Thr Asn
20	25	30	
Leu Ile Asn Thr	Trp Val Lys Glu	Phe Ile Lys Trp Thr	Pro Gly Met
35	40	45	
Arg Val Lys Thr	Phe His Gly Pro	Ser Lys Asp Glu Arg	Thr Arg Asn
50	55	60	
Leu Asn Arg Ile	Gln Gln Arg Asn	Gly Val Ile Ile Thr	Thr Tyr Gln
65	70	75	80
Met Leu Ile Asn	Asn Trp Gln Gln	Leu Ser Ser Phe Arg	Gly Gln Glu
85	90	95	
Phe Val Trp Asp	Tyr Val Ile Leu	Asp Glu Ala His Lys	Ile Lys Thr
100	105	110	
Ser Ser Thr Lys	Ser Ala Ile Cys	Ala Arg Ala Ile Pro	Ala Ser Asn
115	120	125	
Arg Leu Leu Leu	Thr Gly Thr Pro	Ile Gln Asn Asn Leu	Gln Glu Leu
130	135	140	
Trp Ser Leu Phe	Asp Phe Ala Cys	Gln Gly Ser Leu Leu	Gly Thr Leu
145	150	155	160
Lys Thr Phe Lys	Met Glu Tyr Glu	Asn Pro Ile Thr Arg	Ala Arg Glu
165	170	175	
Lys Asp Ala Thr	Pro Gly Glu Lys	Ala Leu Gly Phe Lys	Ile Ser Glu
180	185	190	
Asn Leu Met Ala	Ile Ile Lys Pro	Tyr Phe Leu Arg Arg	Thr Lys Glu
195	200	205	
Asp Val Gln Lys	Lys Lys Ser Ser	Asn Pro Glu Ala Arg	Leu Asn Glu
210	215	220	
Lys Asn Pro Asp	Val Asp Ala Ile	Cys Glu Met Pro Ser	Leu Ser Arg
225	230	235	240
Lys Asn Asp Leu	Ile Ile Trp Ile	Arg Leu Val Pro Leu	Gln Glu Glu
245	250	255	
Ile Tyr Arg Lys	Phe Val Ser Leu	Asp His Ile Lys Glu	Leu Leu Met
260	265	270	
Glu Thr Arg Ser	Pro Leu Ala Glu	Leu Gly Val Leu Lys	Lys Leu Cys
275	280	285	
Asp His Pro Arg	Leu Leu Ser Ala	Arg Ala Cys Cys Leu	Leu Asn Leu
290	295	300	
Gly Thr Phe Ser	Ala Gln Asp Gly	Asn Glu Gly Glu Asp	Ser Pro Asp
305	310	315	320
Val Asp His Ile	Asp Gln Val Thr	Asp Thr Leu Met Glu	Glu Glu Ser
325	330	335	
Gly Lys Met Ile	Phe Leu Met Asp	Leu Leu Lys Arg Leu	Arg Asp Glu
340	345	350	
Gly His Gln Thr	Leu Val Phe Ser	Gln Ser Arg Gln Ile	Leu Asn Ile
355	360	365	
Ile Glu Arg Leu	Leu Lys Asn Arg	His Phe Lys Thr Leu	Arg Ile Asp
370	375	380	
Gly Thr Val Thr	His Leu Glu Arg	Glu Lys Arg Ile Asn	Leu Phe
385	390	395	400
Gln Gln Asn Lys	Asp Tyr Ser Val	Phe Leu Leu Thr Thr	Gln Val Gly
405	410	415	
Gly Val Gly Leu	Thr Leu Thr Ala	Ala Thr Arg Val Val	Ile Phe Asp
420	425	430	
Pro Ser Trp Asn	Pro Ala Thr Asp	Ala Gln Ala Val Asp	Arg Val Tyr
435	440	445	
Arg Ile Gly Gln	Lys Glu Asn Val	Val Val Tyr Arg Leu	Ile Thr Cys
450	455	460	
Gly Thr Val Glu	Glu Lys Ile Tyr	Arg Arg Gln Val Phe	Lys Asp Ser
465	470	475	480
Leu Ile Arg Gln	Thr Thr Gly Glu	Lys Lys Asn Pro Phe	Arg Tyr Phe
485	490	495	

Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn
			500					505					510		
Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys
		515					520					525			
Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly
	530					535					540				
Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser
545					550					555					560
Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln
				565					570					575	
Arg	Val	Gln	Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys
			580					585					590		
Glu	Phe	Leu	Met	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu
		595					600					605			
Arg	Glu	Pro	Val	Phe	Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu
	610					615					620				
Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr
625					630					635					640
Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp
			645						650					655	
Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn
			660					665					670		
Val	Thr	Thr	Leu	Gln	Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile
		675				680						685			
Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn
	690					695				700					
Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val
705					710					715					720
Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu
			725					730						735	
Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala
		740						745					750		
Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg
	755					760						765			
His	Cys	Asn	Pro	Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn
	770					775					780				
Ala	Glu	Ser	Asn	Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala
785					790					795					800
Ser	His	Ser	Ala	Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu
			805					810						815	
Glu	Glu	Pro	Ser	Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu
			820					825					830		
Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser
	835					840						845			
Leu	Glu	His	Val	Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn
	850					855				860					
Ser	Arg	Ala	Gly	Phe	Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe
865					870					875					880
Ser	Glu	Lys	Asp	Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile
			885						890					895	
Arg	Ser	Lys	Ala	Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp
			900					905					910		
Ser	Phe	Lys	Asp	Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe
	915						920					925			
Gln	Phe	Ser	Ser	Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp
	930					935					940				
Ile	Ser	Pro	Pro	Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val
945					950					955					960
Asn	Lys	Ser	Met	Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu
			965						970					975	
Ile	Asn	Met	Val	Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp

ES 2 391 892 T3

				980				985				990			
Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val
995				1000				1005							
Glu	Glu	Ser	Ser	Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser
1010				1015				1020							
Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser
1025				1030				1035				1040			
Lys	Pro	Ser	Ala	Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro
1045				1050				1055							
Leu	Ser	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu
1060				1065				1070							
Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys
1075				1080				1085							
Glu	Cys	Gly	Lys	Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu
1090				1095				1100							
Asp	Ile	Lys	Ser	Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu
1105				1110				1115				1120			
Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn	Asn	Asn									
1125															

<210> 116

<211> 3671

5 <212> ADN

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 116

```

aaaatgaatc atgtgtgtgt gatcatgcc accaatctta ttaacacttg ggtaaaagaa 60
ttcatcaagt ggactccagg aatgggagtc aaaacctttc atgggtcctag caaggatgaa 120
cggaccagaa acctcaatcg gattcagcaa aggaatgggtg ttattatcac tacataccaa 180
atgttaatca ataactggca gcaactttca agcttttaggg gccaaagagtt tgtgtgggac 240
tatgtcatcc togatgaagc acataaaaata aaaacctcat ctactaagtc agcaatatgt 300
gctcgtgcta ttccctgcaag taatcgcttc ctccctcacag gaaccccaat ccagaataat 360
ttacaagaac tatgggtccct atttgatttt gcttgtcaag ggtccctgct gggaacatta 420
aaaactttta agatggagta tgaaaatcct attactagag caagagagaa ggatgctacc 480
ccaggagaaa aagccttggg attttaaata tctgaaaact taatggcaat cataaaaccc 540
tattttctca ggaggactaa agaagacgta cagaagaaaa agtcaagcaa cccagaggcc 600
agacttaatg aaaagaatcc agatgttgat gccatttgtg aaatgccttc cctttccagg 660
aaaaatgatt taattattttg gatcagactt gtgcctttac aagaagaaat atacaggaaa 720
tttgtgtctt tagatcatat caaggagtgt ctaatggaga cgcgctcacc tttggctgag 780
ctagggtgtc taaagaagct gtgtgatcat cctagggtgc tgtctgcacg ggcttgttgt 840
ttgctaaatc ttgggacatt ctctgtcaa gatggaaatg agggggaaga ttccccagat 900
ttggaccata ttgatcaagt aactgatgac acattgatgg aagaatctgg aaaaatgata 960
ttcctaattg acctacttaa gagggtgcga gatgaggac atcaaactct ggtgttttct 1020
caatcgaggc aaattctaaa catcattgaa cgctcttaa agaataggca ctttaagaca 1080
ttgcgaatcg atgggacagt tactcatctt ttggaacgag aaaaaagaat taacttattc 1140
cagcaaaaata aagattactc tgtttttctg cttaccactc aagtaggtgg tgtcggttta 1200
acattaactg cagcaactag agtggtcatt tttgacccta gctggaatcc tgcaactgat 1260
gctcaagctg tggatagagt ttaccgaatt ggacaaaaag agaatgttgt ggtttatagg 1320
ctaactcatt gtgggactgt agaggaaaaa atatacagaa gacagggttt caaggactca 1380
ttaataagac aaactactgg tgaaaaaaag aaccttttcc gatattttag taacaagaa 1440
ttaagagagc tctttacaat cgaggatctt cagaactctg taaccagct gcagcttcag 1500
tctttgcatg ctgctcagag gaaatctgat ataaaactag atgaacatat tgcttacctg 1560
cagtcttttg ggatagctgg aatctcagac catgatttga tgtacacatg tgatctgtct 1620
gttaaagaag agcttgatgt ggtagaagaa tctcactata ttcaacaaag ggttcagaaa 1680
gctcaattcc tcgttgaatt cgagtctcaa aataaagagt tctgatgga acaacaaaga 1740
actagaaatg agggggcctg gctaaagaaa cctgtatttc cttcttcaac aaagaagaaa 1800
tgccctaaat tgaataaacc acagcctcag ccttcacctc ttctaagtac tcatcatact 1860
caggaagaag atatcagttc caaaatggca agtgtagtca ttgatgatct gcccaaagag 1920
ggtgagaaac aagatctctc cagtataaag gtgaatgtta ccaccttgca agatggtaaa 1980

ggtacaggta gtgtgtgact tatagctact ttaccaaagg ggttttgaag tgtagaagaa 2040
ctttgtacta actcttcatt ggaatggaa aaaagctttg caactaaaaa tgaagctgta 2100
caaaaagaga cattacaaga ggggcctaag caagaggcac tgcaagagga tcctctggaa 2160
agttttaatt atgtacttag caaatcaacc aaagctgata ttgggccaat ttagatcaa 2220
ctaaaggatg atgaggtttt acgtcattgc aatccttggc ccattatttc cataacaaat 2280
gaaagtcaaa atgcagaatc aaatgtatcc attattgaaa tagctgatga cctttcagca 2340
tcccataatg cactgcagga tgcacagca agtgaggcca agttggaaga ggaaccttca 2400
gcactctcac cacagtatgc atgtgatttc aatcttttct tggaagactc agcagacaac 2460
agacaaaatt tttccagtcg gtcttttagag catgttgaga aagaaaatag cttgtgtggc 2520
tctgcacctt attccagagc agggtttgtg catagcaaaa catgtctcag ttgggagttt 2580
tctgagaaag acgatgaacc agaagaagta gtagttaaag caaaaatcag aagtaaagct 2640
agaaggattg tttcagatgg cgaagatgaa gatgattctt ttaaagatac ctcaagcata 2700
aatccattca acacatctct ctttcaattc tcatctgtga aacaatttga tgcttcaact 2760
cccaaaaatg acatcagttc accaggaagg ttcttttcat ctcaaatacc cagtagtgta 2820
aataagtcta tgaactctag aagatctctg gcttctagga ggtctcttat taatatggtt 2880
ttagaccacg tggaggacat ggaggaaaag cttgacgaca gcagtgaagc aaagggtcct 2940
gaagattatc cagaagaagg ggtggaggaa agcagtggcg aagcctccaa gtatcacagaa 3000
gaggatcctt ccggagaaac actgtcttca gaaaacaagt ccagctggtt aatgacgtct 3060
aagcctagtg ctctagctca agagacctct cttggtgccc ctgagccttt gtctggtgaa 3120
cagttgggtg gttcccccca ggataaggcg gcagaggcta caaatgacta tgagactctt 3180
gtaaagcgtg gaaaagaact aaaagagtgt ggaaaaatcc aggaggccct aaactgctta 3240
gttaaagcgc ttgacataaa aagtgcagat cctgaagtta tgcctctgac tttaaagttt 3300
tataagcaac ttaataacaa ttgagaatgt aaocctgttt ttgtatttta aagtgaacct 3360
gaatatgagg gaattttttg tcccataatt ggattctttg ggaacatgaa gcatccaggc 3420
ttaaggcaag aaagatctca aaaagcaact tctgccctgc aacgcccccc actccatagt 3480
ctgggtattc gagcactagc ttaatatctt ttcacttgaa tattcttata ttttaggcat 3540
attctataaa ttttaactgt ttgtttcttg gaaagttttg taaaattatt ctggtcattc 3600
ttaattttac tctgaaagt atcatctttg tatataacag ttcagataag aaaattaaag 3660
ttacttttct c 3671

```

<210> 117

<211> 3694

<212> ADN

5

<213> Homo Sapiens

<400> 117

```

tttccggtat gtttgatgca tcacttgtga atcatgtgct gctgatcatg ccaaccaatc 60
ttattaacac atgggtaaaa gaattcatca agtggactcc aggaatgaga gtcaaaacct 120
ttcatggtcc tagcaaggat gaacggacca gaaacctcaa tcggattcag caaaggaaatg 180

gtgttattat cactacatac caaatgttaa tcaataactg gcagcaactt tcaagcttta 240
ggggccaaga gtttgtgtgg gactatgtca tcctcgatga agcacataaa ataaaaacct 300
catctactaa gtcagcaata tgtgctcgtg ctattcctgc aagtaatcgc ctccctcctca 360
caggaacccc aatccagaat aatttacaag aactatgggc cctatttgat tttgcttgtc 420
aagggtccct gctgggaaca ttaaaaactt ttaagatgga gtatgaaaat cctattacta 480
gagcaagaga gaaggatgct accccaggag aaaaagcctt gggattttaa atatctgaaa 540
acttaatggc aatcataaaa ccctattttc tcaggaggac taaagaagac gtacagaaga 600
aaaagtcaag caaccagag gccagactta atgaaaagaa tccagatggt gatgccattt 660
gtgaaatgcc ttccctttcc aggaaaaatg atttaattat ttggatacga cttgtgcctt 720
tacaagaaga aatatacagg aaatttgtgt ctttagatca tatcaaggag ttgctaattg 780
agacgcgctc acctttggct gagctagggt tcttaaagaa gctgtgtgat catcctaggc 840
tgctgtctgc acgggcttgt tgtttgctaa atcttgggac attctctgct caagatggaa 900
atgaggggga agattcccca gatgtggacc atattgatca agtaactgat gacacattga 960
tggaagaatc tggaaaaatg atattcctaa tggacctact taagaggctg cgagatgagg 1020
gacatcaaac tctggtgttt tctcaatcga ggcaaattct aaacatcatt gaacgcctct 1080
taaagaatag gcactttaag acattgcgaa tcgatgggac agttactcat cttttggaac 1140
gagaaaaaag aattaactta ttccagcaaa ataaagatta ctctgttttt ctgcttacca 1200
ctcaagtagg tgggtgtcgg ttaacattaa ctgcagcaac tagagtggtc atttttgacc 1260
ctagctggaa tcctgcaact gatgctcaag ctgtggatag agtttaccga attggacaaa 1320
aagagaatgt tgtggtttat aggctaata cttgtgggac tgtagaggaa aaaatataca 1380

```

```

gaagacaggt tttcaaggac tcattaataa gacaaactac tggtgaaaaa aagaaccctt 1440
tccgatattt tagtaaaca gaattaagag agctctttac aatcgaggat cttcagaact 1500
ctgtaaccca gctgcagctt cagtctttgc atgctgctca gaggaaatct gatataaaac 1560
tagatgaaca tattgcctac ctgcagtcct tggggatagc tggaaatctca gaccatgatt 1620
tgatgtacac atgtgatctg tctgttaaag aagagcttga tgtggtagaa gaatctcact 1680
atattcaaca aagggttcag aaagctcaat tcctcgttga attcgagctt caaaataaag 1740
agttcctgat ggaacaacaa agaactagaa atgagggggc ctggctaaga gaacctgtat 1800
ttcctttctt aacaaagaag aaatgcccta aattgaataa accacagcct cagccttcac 1860
ctcttctaag tactcatcat actcaggaag aagatatcag ttccaaaatg gcaagtgtag 1920
tcattgatga tctgcccaa gaggttgaga aacaagatct ctccagtata aagggtgaatg 1980
ttaccacctt gcaagatggt aaaggtacag gtagtgctga ctctatagct actttacca 2040
aggggtttgg aagtgtagaa gaactttgt ctaactcttc attgggaatg gaaaaaagct 2100
ttgcaactaa aaatgaagct gtacaaaaag agacattaca agaggggcct aagcaagagg 2160
cactgcaaga ggatcctctg gaaagtttta attatgtact tagcaaatca accaaagctg 2220
atattgggcc aaatttagat caactaaagg atgatgagat tttacgtcat tgcaatcctt 2280
ggccattat ttccataaca aatgaaagtc aaaatgcaga atcaaatgta tccattattg 2340
aaatagctga tgacctttca gcatcccata gtgactgca ggaatgctca gcaagtggag 2400
ccaagttgga agaggaacct tcagcatctt caccacagta tgcatgtgat ttcaatcttt 2460
tcttggaaga ctgcagcagc aacagacaaa atttttccag tcagtcttta gagcatgttg 2520
agaaagaaaa tagcttgtgt ggctctgcac ctaattccag agcaggggtt gtgcatagca 2580
aaacatgtct cagttgggag ttttctgaga aagacgatga accagaagaa gtagtagtta 2640
aagcaaaaat cagaagtaaa gctagaagga ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt 2700
cttttaaga tacctcaagc ataaatccat tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg 2760
tgaaacaatt tgatgcttca actcccaaaa atgacatcag tccaccagga aggttctttt 2820
catctcaaat acccagtagt gtaaataagt ctatgaactc tagaagatct ctggcttcta 2880
ggaggtctct tattaatatg gttttagacc acgtggagga catggaggaa agacttgacg 2940
acagcagtga agcaaagggc cctgaagatt atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg 3000
gcgaagcctc caagtataca gaagaggatc cttccggaga aacactgtct tcagaaaaca 3060
agtccagctg gttaatgacg tctaagccta gtgctctagc tcaagagacc tctcttggtg 3120
cccctgagcc tttgtctggt gaacagttgg ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg 3180
ctacaaatga ctatgagact cttgtaaagc gtggaaaaga actaaaagag tgtggaaaaa 3240
tccaggaggc cctaaactgc ttagttaaag cgcttgacat aaaaagtgc gatcctgaag 3300
ttatgctctt gactttaagt ttgtataagc aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt 3360
ttattgtatt ttaaagtga actgaatatg agggaaatct tgttccata attggattct 3420
ttgggaacat gaagcattca ggcttaaggc aagaaagatc tcaaaaagca acttctgcc 3480
tgcaacgccc cccactccat agtctggtat tctgagcact agcttaatat ttcttcactt 3540
gaatattctt atattttagg catattctat aaatttaact gtgttggttc ttggaaagtt 3600
ttgtaaaatt attctggtca ttcttaattt tactctgaaa gtgatcatct ttgtatataa 3660
cagttcagat aagaaaatta agttacttt tctc 3694

```

<210> 118

<211> 3671

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 118

aaaatgaatc	atgtgctgct	gatcatgcc	accaatctta	ttaacacttg	ggtaaaagaa	60
ttcatcaagt	ggactccagg	aatgggagtc	aaaacctttc	atggtcctag	caaggatgaa	120
cggaccagaa	acctcaatcg	gattcagcaa	aggaatgggtg	ttattatcac	tacataccaa	180
atgttaatoa	ataactggca	gcaactttca	agcttttaggg	gccaagagtt	tgtgtgggac	240
tatgtcatcc	tcgatgaagc	acataaaaata	aaaacctcat	ctactaagtc	agcaatatgt	300
gctcgtgcta	ttcctgcaag	taatcgccctc	ctcctcacag	gaaccccaat	ccagaataat	360
ttacaagaac	tatgggtccct	atgttgatttt	gcttgctcaag	gggtccctgct	gggaacatta	420
aaaactttta	agatggagta	tgaaaatcct	attactagag	caagagagaa	ggatgctacc	480
ccaggagaaa	aagccttggg	atttaaaata	tctgaaaact	taatggcaat	cataaaaccc	540
tattttctca	ggaggactaa	agaagacgta	cagaagaaaa	agtcaagcaa	cccagaggcc	600
agacttaatg	aaaagaatcc	agatgttgat	gccatttgtg	aaatgccttc	cctttccagg	660
aaaaatgatt	taattatttg	gatacgactt	gtgcctttac	aagaagaaat	atacaggaaa	720
tttgtgtctt	tagatcatat	caaggagttg	ctaattggaga	cgcgctcacc	tttggctgag	780
ctaggtgtct	taaagaagct	gtgtgatcat	cctaggctgc	tgtctgcacg	ggcttgttgt	840
ttgctaaatc	ttgggacatt	ctctgctcaa	gatggaaatg	agggggaaga	ttccccagat	900
gtggaccata	ttgatcaagt	aactgatgac	acattgatgg	aagaatctgg	aaaaatgata	960
ttcctaattg	acctacttaa	gaggctgcga	gatgagggac	atcaaaactct	gggtgttttct	1020
caatcgaggc	aaattctaaa	catcattgaa	cgcctcttaa	agaataggca	ctttaagaca	1080
ttgcgaatcg	atgggacagt	tactcatctt	ttggaacgag	aaaaaagaat	taactttattc	1140
cagcaaaaata	aagattactc	tgtttttctg	cttaccactc	aagtaggtgg	tgtcgggttta	1200
acattaactg	cagcaactag	agtgggtcatt	tttgacccta	gctggaatcc	tgcaactgat	1260
gctcaagctg	tgatagagtg	ttaccgaatt	ggacaaaaag	agaatgttgt	ggttttatagg	1320
ctaatacactt	gtgggactgt	agaggaaaaa	atatacagaa	gacaggtttt	caaggactca	1380
ttaataagac	aaactactgg	tgaaaaaaag	aacccctttcc	gatatttttg	taaaacaagaa	1440
ttaagagagc	tctttacaat	cgaggatctt	cagaaactctg	taaccacagct	gcagcttcag	1500
tctttgcatg	ctgctcagag	gaaatctgat	ataaaaactag	atgaacatat	tgcttacctg	1560
cagtcttttg	ggatagctgg	aatctcagac	catgatttga	tgtacacatg	tgatctgtct	1620
gttaaagaag	agcttgatgt	ggtagaagaa	tctcactata	ttcaacaaag	ggttcagaaa	1680
gctcaattcc	tcgttgaatt	cgagtctcaa	aataaagagt	tctgatgga	acaacaaaga	1740
actagaaatg	agggggcctg	gctaagagaa	cctgtatttc	cttcttcaac	aaagaagaaa	1800
tgccctaaat	tgaataaacc	acagcctcag	ccttcacctc	ttctaagtac	tcatacact	1860
caggaagaag	atatcagttc	caaaatggca	agtgtagtca	ttgatgatct	gccccaaagag	1920
ggtgagaaac	aagatctctc	cagtataaag	gtgaatgtta	ccaccttgca	agatggtaaa	1980
ggtacaggta	gtgctgactc	tatagctact	ttaccaaagg	ggtttggaag	tgtagaagaa	2040
ctttgtacta	actcttcatt	gggaatggaa	aaaagctttg	caactaaaaa	tgaagctgta	2100
caaaaagaga	cattacaaga	ggggcctaag	caagaggcac	tgcaagagga	tcctctggaa	2160
agtttttaatt	atgtacttag	caaatacaacc	aaagctgata	ttgggccaag	tttagatcaa	2220
ctaaaggatg	atgaggtttt	acgtcattgc	aatccttggc	ccattatttc	cataacaaat	2280
gaaagtcaaa	atgcagaatc	aaatgtatcc	attattgaaa	tagctgatga	cctttcagca	2340
tcctcatagt	cactgcagga	tgtcgaagca	agtgaggcca	agttggaaga	ggaaccttca	2400
gcactcttcac	cacagtatgc	atgtgatttc	aatcttttct	tggaagactc	agcagacaac	2460
agacaaaatt	ttccagtgca	gtcttttagag	catgttgaga	aagaaaatag	cttgtgtggc	2520
tctgcacctc	attccagagc	agggtttgtg	catagcaaaa	catgtctcag	ttgggagttt	2580
tctgagaaag	acgatgaacc	agaagaagta	gtagttaaag	caaaaatcag	aagtaaagct	2640
agaaggattg	tttcagatgg	cgaagatgaa	gatgattctt	ttaaagatac	ctcaagcata	2700
aatccattca	acacatctct	ctttcaattc	tcactctgtg	aacaatttga	tgcttcaact	2760
cccaaaaatg	acatcagtc	accaggaagg	ttcttttcat	ctcaaatacc	cagtagtgta	2820
aataagtcta	tgaactctag	aagatctctg	gcttcttagga	gggtctttat	taatatgggt	2880
ttagaccacg	tgaggacat	ggaggaaaaga	cttgacgaca	gcagtgaagc	aaagggctct	2940
gaagattatc	cagaagaagg	ggtggaggaa	agcagtggcg	aagcctccaa	gtatacagaa	3000
gaggatccct	ccggagaaac	actgtcttca	gaaaacaagt	ccagctgggt	aatgacgtct	3060
aagcctagt	ctctagctca	agagacctct	cttggtgccc	ctgagccttt	gtctgggtgaa	3120
cagttgggtg	gttcccccca	ggataaggcg	gcagaggcta	caaatagact	tgagactctt	3180
gtaaagcgtg	gaaaagaact	aaaagagtgt	ggaaaaatcc	aggaggccct	aaactgctta	3240
gttaaagcgc	ttgacataaa	aagtgcagat	cctgaagtta	tgctcttgac	tttaagtttg	3300
tataagcaac	ttataaaca	ttgagaatgt	aacctgttta	ttgtatttta	aagtgaact	3360
gaatatgagg	gaatttttgt	tcccataatt	ggattctttg	ggaacatgaa	gcattcaggc	3420
ttaaggcaag	aaagatctca	aaaagcaact	tctgccttgc	aacgcccccc	actccatagt	3480
ctggtattct	gagcactagc	ttaatatttc	ttcacttgaa	tattctttata	ttttaggcat	3540
attctataaa	tttaactgtg	ttgtttcttg	gaaagttttg	taaaattatt	ctggtcattc	3600
ttaattttac	tctgaaagtg	atcatctttg	tatataacag	ttcagataag	aaaattaaag	3660
ttacttttct	c					3671

ES 2 391 892 T3

<210> 119

<211> 1106

<212> PRT

5

<213> Homo Sapiens

<400> 119

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

50	55	60
Trp Gln Gln Leu Ser Ser Phe Arg Gly Gln Glu Phe Val Trp Asp Tyr		
65	70	75
Val Ile Leu Asp Glu Ala His Lys Ile Lys Thr Ser Ser Thr Lys Ser		80
	85	90
Ala Ile Cys Ala Arg Ala Ile Pro Ala Ser Asn Arg Leu Leu Leu Thr		95
	100	105
Gly Thr Pro Ile Gln Asn Asn Leu Gln Glu Leu Trp Ser Leu Phe Asp		110
	115	120
Phe Ala Cys Gln Gly Ser Leu Gly Thr Leu Lys Thr Phe Lys Met		125
	130	135
Glu Tyr Glu Asn Pro Ile Thr Arg Ala Arg Glu Lys Asp Ala Thr Pro		140
145	150	155
Gly Glu Lys Ala Leu Gly Phe Lys Ile Ser Glu Asn Leu Met Ala Ile		160
	165	170
Ile Lys Pro Tyr Phe Leu Arg Arg Thr Lys Glu Asp Val Gln Lys Lys		175
	180	185
Lys Ser Ser Asn Pro Glu Ala Arg Leu Asn Glu Lys Asn Pro Asp Val		190
	195	200
Asp Ala Ile Cys Glu Met Pro Ser Leu Ser Arg Lys Asn Asp Leu Ile		205
	210	215
Ile Trp Ile Arg Leu Val Pro Leu Gln Glu Glu Ile Tyr Arg Lys Phe		220
225	230	235
Val Ser Leu Asp His Ile Lys Glu Leu Leu Met Glu Thr Arg Ser Pro		240
	245	250
Leu Ala Glu Leu Gly Val Leu Lys Lys Leu Cys Asp His Pro Arg Leu		255
	260	265
Leu Ser Ala Arg Ala Cys Cys Leu Leu Asn Leu Gly Thr Phe Ser Ala		270
	275	280
Gln Asp Gly Asn Glu Gly Glu Asp Ser Pro Asp Val Asp His Ile Asp		285
	290	295
Gln Val Thr Asp Asp Thr Leu Met Glu Glu Ser Gly Lys Met Ile Phe		300
305	310	315
Leu Met Asp Leu Leu Lys Arg Leu Arg Asp Glu Gly His Gln Thr Leu		320
	325	330
Val Phe Ser Gln Ser Arg Gln Ile Leu Asn Ile Ile Glu Arg Leu Leu		335
	340	345
Lys Asn Arg His Phe Lys Thr Leu Arg Ile Asp Gly Thr Val Thr His		350
	355	360
Leu Leu Glu Arg Glu Lys Arg Ile Asn Leu Phe Gln Gln Asn Lys Asp		365
	370	375
Tyr Ser Val Phe Leu Leu Thr Thr Gln Val Gly Gly Val Gly Leu Thr		380
385	390	395
Leu Thr Ala Ala Thr Arg Val Val Ile Phe Asp Pro Ser Trp Asn Pro		400
	405	410
Ala Thr Asp Ala Gln Ala Val Asp Arg Val Tyr Arg Ile Gly Gln Lys		415
	420	425
Glu Asn Val Val Val Tyr Arg Leu Ile Thr Cys Gly Thr Val Glu Glu		430
	435	440
Lys Ile Tyr Arg Arg Gln Val Phe Lys Asp Ser Leu Ile Arg Gln Thr		445
	450	455
Thr Gly Glu Lys Lys Asn Pro Phe Arg Tyr Phe Ser Lys Gln Glu Leu		460
465	470	475
Arg Glu Leu Phe Thr Ile Glu Asp Leu Gln Asn Ser Val Thr Gln Leu		480
	485	490
Gln Leu Gln Ser Leu His Ala Ala Gln Arg Lys Ser Asp Ile Lys Leu		495
	500	505
Asp Glu His Ile Ala Tyr Leu Gln Ser Leu Gly Ile Ala Gly Ile Ser		510
	515	520
Asp His Asp Leu Met Tyr Thr Cys Asp Leu Ser Val Lys Glu Glu Leu		525
	530	535
		540

Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
545					550					555					560
Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu
				565					570					575	
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe
			580					585					590		
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro
		595					600					605			
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile
	610						615				620				
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly
625					630					635					640
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln
				645					650					655	
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys
			660					665					670		
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met
		675					680					685			
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu
	690						695				700				
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser
705					710					715					720
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn
				725					730					735	
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp
			740					745					750		
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val
		755					760					765			
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu
	770					775					780				
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala
785					790					795					800
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser
				805					810					815	
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu
			820					825					830		
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe
		835					840					845			
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp
	850					855					860				
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg
865					870					875					880
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr
				885					890					895	
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val
			900					905					910		
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly
		915					920					925			
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn
	930					935					940				
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu
945					950					955					960
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala
				965					970					975	
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly
			980					985					990		
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser
		995					1000					1005			
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu
	1010					1015					1020				
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln

ES 2 391 892 T3

```

1025          1030          1035          1040
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
          1045          1050          1055
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
          1060          1065          1070
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
          1075          1080          1085
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
          1090          1095          1100
Asn Asn
1105

```

<210> 120

<211> 1150

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 120

ES 2 391 892 T3

Lys	Glu	Gly	Ile	Ala	Phe	Leu	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Arg	Asp	Gly	Arg	Lys	1	5	10	15
Gly	Gly	Ile	Leu	Ala	Asp	Asp	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Thr	Val	Gln	Ile	20	25	30	
Ile	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Met	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Asn	His	Val	35	40	45	
Leu	Leu	Ile	Met	Pro	Thr	Asn	Leu	Ile	Asn	Thr	Trp	Val	Lys	Glu	Phe	50	55	60	
Ile	Lys	Trp	Thr	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Lys	Thr	Phe	His	Gly	Pro	Ser	65	70	75	80
Lys	Asp	Glu	Arg	Thr	Arg	Asn	Leu	Asn	Arg	Ile	Gln	Gln	Arg	Asn	Gly	85	90	95	
Val	Ile	Ile	Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Leu	Ile	Asn	Asn	Trp	Gln	Gln	Leu	100	105	110	
Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	Val	Ile	Leu	Asp	115	120	125	
Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	Ala	Ile	Cys	Ala	130	135	140	
Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Pro	Ile	145	150	155	160
Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	Phe	Ala	Cys	Gln	165	170	175	
Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met	Glu	Tyr	Glu	Asn	180	185	190	
Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	Gly	Glu	Lys	Ala	195	200	205	
Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Tyr	210	215	220	
Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys	Lys	Ser	Ser	Asn	225	230	235	240
Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val	Asp	Ala	Ile	Cys	245	250	255	
Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	Ile	Trp	Ile	Arg	260	265	270	
Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	Val	Ser	Leu	Asp	275	280	285	
His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Leu	290	295	300	
Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu	Leu	Ser	Ala	Arg	305	310	315	320
Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	Gln	Asp	Gly	Asn	325	330	335	

Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp	Gln	Val	Thr	Asp		
			340					345				350					
Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe	Leu	Met	Asp	Leu		
		355					360					365					
Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu	Val	Phe	Ser	Gln		
	370					375					380						
Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Asn	Arg	His		
385					390					395					400		
Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His	Leu	Leu	Glu	Arg		
			405						410					415			
Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	Tyr	Ser	Val	Phe		
			420					425					430				
Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala		
	435					440					445						
Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	Ala	Thr	Asp	Ala		
	450					455				460							
Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Val		
465					470					475					480		
Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Ile	Tyr	Arg		
			485					490						495			
Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr	Thr	Gly	Glu	Lys		
			500					505					510				
Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Leu	Phe		
		515					520					525					
Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Ser		
	530					535					540						
Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	Asp	Glu	His	Ile		
545					550					555					560		
Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	Asp	His	Asp	Leu		
			565						570					575			
Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Asp	Val	Val	Glu		
			580					585				590					
Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala	Gln	Phe	Leu	Val		
	595					600						605					
Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr		
	610					615					620						
Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe	Pro	Ser	Ser	Thr		
625					630					635					640		
Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Ser	Pro		
			645						650					655			
Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Met		
		660						665					670				
Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Lys	Gln	Asp		
	675					680						685					
Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln	Asp	Gly	Lys	Gly		
	690					695					700						
Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	Gly	Phe	Gly	Ser		
705					710					715					720		
Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	Glu	Lys	Ser	Phe		
			725						730					735			
Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro		
			740					745					750				
Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	Phe	Asn	Tyr	Val		
	755					760						765					
Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	Leu	Asp	Gln	Leu		
	770					775					780						
Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp	Pro	Ile	Ile	Ser		
785					790					795					800		
Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val	Ser	Ile	Ile	Glu		
			805						810					815			

ES 2 391 892 T3

```

Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala Leu Gln Asp Ala Gln
      820      825      830
Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser Ala Ser Ser Pro Gln
      835      840      845
Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp Ser Ala Asp Asn Arg
      850      855      860
Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu Lys Glu Asn Ser
      865      870      875      880
Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe Val His Ser Lys
      885      890      895
Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp Glu Pro Glu Glu
      900      905      910
Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala Arg Arg Ile Val Ser
      915      920      925
Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp Thr Ser Ser Ile Asn
      930      935      940
Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser Val Lys Gln Phe Asp
      945      950      955      960
Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gly Arg Phe Phe Ser
      965      970      975
Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met Asn Ser Arg Arg Ser
      980      985      990
Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val Leu Asp His Val Glu
      995      1000      1005
Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala Lys Gly Pro Glu
      1010      1015      1020
Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly Glu Ala Ser Lys
      1025      1030      1035      1040
Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser Ser Glu Asn Lys
      1045      1050      1055
Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu Ala Gln Glu Thr
      1060      1065      1070
Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln Leu Val Gly Ser
      1075      1080      1085
Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr Glu Thr Leu Val
      1090      1095      1100
Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile Gln Glu Ala Leu
      1105      1110      1115      1120
Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala Asp Pro Glu Val
      1125      1130      1135
Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn Asn Asn
      1140      1145      1150

```

<210> 121

<211> 1106

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 121

ES 2 391 892 T3

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

65					70					75					80
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser
				85					90					95	
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr
			100					105					110		
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp
		115					120					125			
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met
	130					135					140				
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro
	145				150					155					160
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile
				165					170					175	
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys
			180					185					190		
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val
		195					200					205			
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile
	210					215					220				
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe
	225				230					235					240
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro
				245					250					255	
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu
			260					265					270		
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala
		275					280					285			
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp
	290					295					300				
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe
	305				310				315						320
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu
				325					330					335	
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu
			340					345					350		
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His
		355					360					365			
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp
	370					375					380				
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr
	385					390				395					400
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro
				405					410					415	
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys
			420					425					430		
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu
		435					440					445			
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr
	450					455				460					
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu
	465				470					475					480
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu
				485					490					495	
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu
			500					505					510		
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser
		515					520					525			
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu
	530					535					540				
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala
	545				550					555					560

Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Phe	Glu	Ser	Gln	Asn	Lys	Glu	Phe	Leu	Met	Glu	
				565					570					575		
Gln	Gln	Arg	Thr	Arg	Asn	Glu	Gly	Ala	Trp	Leu	Arg	Glu	Pro	Val	Phe	
			580					585						590		
Pro	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Lys	Cys	Pro	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Gln	Pro	
		595					600					605				
Gln	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser	Thr	His	His	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Ile	
	610					615					620					
Ser	Ser	Lys	Met	Ala	Ser	Val	Val	Ile	Asp	Asp	Leu	Pro	Lys	Glu	Gly	
625				630					635						640	
Glu	Lys	Gln	Asp	Leu	Ser	Ser	Ile	Lys	Val	Asn	Val	Thr	Thr	Leu	Gln	
			645						650						655	
Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	
			660					665					670			
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	
	675						680					685				
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	
	690					695					700					
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	
705				710						715					720	
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	
			725						730						735	
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp	
		740						745					750			
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val	
	755						760					765				
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu	
	770					775					780					
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala	
785				790						795					800	
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	
			805						810					815		
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu	
			820					825					830			
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe	
		835					840					845				
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp	
	850					855						860				
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg	
865				870						875					880	
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr	
			885						890					895		
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val	
			900					905					910			
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly	
	915						920					925				
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn	
	930					935						940				
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu	
945				950						955					960	
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	
			965						970					975		
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly	
		980						985					990			
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	
	995						1000						1005			
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu	
	1010					1015					1020					
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln	
1025					1030					1035					1040	
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr	

ES 2 391 892 T3

				1045					1050					1055					
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile				
				1060							1065			1070					
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala				
		1075						1080				1085							
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn				
	1090						1095					1100							
Asn	Asn																		
1105																			

<210> 122

<211> 2294

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 122

```

tcattaataa gacaaactac tggtagaaaa aagaaccctt tccgatattt tagtaaacaa 60
gaattaagag agctctttac aatcgaggat cttcagaact ctgtaaccca gctgcagctt 120
cagtcctttgc atgctgctca gaggaatctt gatataaaac tagatgaaca tattgcctac 180
ctgcagctctt tggggatagc tgggaatctca gaccatgatt tgatgtacac atgtgatctg 240
tctgttaaag aagagcttga tgtggtagaa gaatctcact atattcaaca aagggttcag 300
aaagctcaat tcctcggtga attcgagctt caaaataaag agttcctgat ggaacaacaa 360
agaactagaa atgagggggc ctggctaaga gaacctgtat ttcttcttct aacaaagaag 420
aaatgcccta aattgaataa accacagcct cagccttcac ctcttctaag tactcatcat 480
actcaggaag aagatatcag ttccaaaatg gcaagtgtag tcattgatga tctgccccaa 540
gaggggtgaga aacaagatct ctccagtata aaggtgaatg ttaccacctt gcaagatggg 600
taaggtacag gtagtgctga ctctataact actttaccaa aggggtttgg aagtgtagaa 660
gaactttgta ctaactcttc attgggaatg gaaaaaagct ttgcaactaa aaatgaagct 720
gtacaaaaag agacattaca agaggggcct aagcaggagg cactgcaaga ggatcctctg 780
gaaagtttta attatgtact tagcaaatca accaaagctg atattggggc aaatttagat 840
caactaaagg atgatgagat ttacgtctat tgcaatcctt ggcccattat ttccataaca 900
aatgaaaagc aaaatgcaga atcaaatgta tccattattg aaatagctga tgacctttca 960
gcatcccata gtgcactgca ggatgctcaa gcaagtggag ccaagttgga agaggaacct 1020
tcagcatctt caccacagta tgcatgtgat ttcaatcttt tcttggaga ctcagcagac 1080
aacagacaaa atttttccag tcagtcctta gagcatgttg agaaagaaaa tagcttgtgt 1140
ggctctgcac ctaattccaa agcaggggtt gtgcatagca aaacatgtct cagttgggag 1200
ttttctgaga aagacgatga accagaagaa gtagtagtta aagcaaaaat cagaagtaaa 1260
gctagaagga ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt ctttttaaaga tacctcaagc 1320
ataaatccat tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg tgaacaatt tgatgcttca 1380
actcccaaaa atgacatcag tccaccagga aggttctttt catctcaaat acccagtagt 1440
gtaaataagt ctatgaactc tagaagatct ctggtctcta ggaggtctct tattaatatg 1500
gttttagacc acgtggagga catggaggaa agacttgacg acagcagtga agcaaaggtt 1560
cctgaagatt atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg gcgaagcctc caagtataca 1620
gaagaggatc cttccggaga aacactgtct tcagaaaaca agtccagctg gttaatgacg 1680
tctaagccta gtgctctagc tcaagagacc tctcttggtg cccctgagcc tttgtctggt 1740
gaacagttgg ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg ctacaaatga ctatgagact 1800
cttgtaaagc gtggaaaaga actaaaagag tgtggaaaaa tccaggaggc cctaaactgc 1860
ttagttaaag cgcttgacat aaaaagtga gatcctgaag ttatgctctt gactttaagt 1920
ttgtataagc aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt ttattgtatt ttaaagtga 1980
actgaatatg agggaaatttt tgttcccata attggattct ttgggaacat gaagcattca 2040
ggcttaaggc aagaaagatc tcaaaaagca acttctgccc tgcaacgccc cccactccat 2100
agtctggtat tctgagcact agcttaatat ttcttcactt gaatattctt atattttagg 2160
catattctat aaatttaact gtgttggttc ttggaaagtt ttgtaaaatt attctggtca 2220
ttcttaattt tactctgaaa gtgatcatct ttgtatataa cagttcagat aagaaaatta 2280
aagttacttt tctc
2294

```

10

<210> 123

<211> 2294

<212> ADN

5

<213> Homo Sapiens

<400> 123

```

tcattaataa gacaaactac tgggtgaaaa aagaaccctt tccgatattt tagtaaacaa 60
gaattaagag agctctttac aatcgaggat cttcagaact ctgtaaccca gctgcagctt 120
cagtcctttgc atgctgctca gaggaaatct gatataaaac tagatgaaca tattgcctac 180
ctgcagtcctt tggggatagc tgggaatctca gaccatgatt tgatgtacac atgtgatctg 240
tctgttaaaag aagagcttga tgtggtagaa gaatctcact atattcaaca aagggttcag 300
aaagctcaat tcctcgttga attcgagtct caaaaataaag agttcctgat ggaacaacaa 360
agaactagaa atgagggggc ctggctaaga gaacctgtat ttccttcttc aacaaagaag 420
aaatgcccta aattgaataa accacagcct cagccttcac ctcttctaag tactcatcat 480
actcaggaag aagatatcag ttccaaaatg gcaagtgtag tcattgatga tctgccccaa 540
gagggtgaga aacaagatct ctccagtata aaggtgaatg ttaccacctt gcaagatggt 600
aaaggtacag gtagtgctga ctctatagct actttacca aggggttttg aagtgtagaa 660
gaactttgta ctaactcttc attgggaatg gaaaaaagct ttgcaactaa aaatgaagct 720
gtacaaaaag agacattaca agaggggcct aagcaagagg cactgcaaga ggatcctctg 780
gaaagtttta attatgtact tagcaaatca accaaagctg atattgggac aaatttagat 840
caactaaagg atgatgagat ttacgtcat tgcaatcctt ggccattat ttccataaca 900
aatgaaagtc aaaatgcaga atcaaagtga tccattattg aaatagctga tgaccttca 960
gcatcccata gtgcactgca ggatgctcaa gcaagtgagg ccaagttgga agaggaacct 1020
tcagcatctt caccacagta tgcattgtat ttcaatcttt tcttggaaag ctacagcagc 1080
aacagacaaa atttttccag tcagtcctta gagcatgttg agaaagaaaa tagcttgtgt 1140
ggctctgcac ctaattccag agcagggttt gtgcatagca aaacatgtct cagttgggag 1200
tttcttgaga aagacgatga accagaagaa gtagtagtta aagcaaaaat cagaagtaa 1260
gctagaagga ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt cttttaaaga tacctcaagc 1320
ataaatccat tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg tgaacaatt tgatgcttca 1380
actcccaaaa atgacatcag tccaccagga aggttctttt catctcaa atccagtagt 1440
gtaaataagt ctatgaactc tagaagatct ctggcttcta ggaggtctct tattaatatg 1500
gttttagacc acgtggagga catggaggaa agacttgacg acagcagtga agcaaaaggt 1560
cctgaagatt atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg gcgaagcctc caagtataca 1620
gaagaggatc cttccggaga aacactgtct tcagaaaaca agtccagctg gttaatgacg 1680
tctaagccta gtgctctagc tcaagagacc tctcttgggtg cccctgagcc tttgtctggt 1740
gaacagttgg ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg ctacaaatga ctatgagact 1800
cttgtaaagc gtggaaaaga actaaaagag tgtggaaaaa tccaggaggc cctaaactgc 1860
ttagttaaag cgcttgacat aaaaagtgc gatcctgaag ttatgtctct gactttaagt 1920
ttgtataagc aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt ttattgtatt ttaaagtga 1980
actgaatatg agggaaatctt tgttcccata attggattct ttgggaacat gaagcattca 2040
ggcttaaggc aagaaagatc tcaaaaagca acttctgccc tgcaacgccc cccactccat 2100
agtctggtat tctgagcact agcttaatat ttcttcaact gaatattctt atattttagg 2160
catattctat aaatttaact gtgttggttc ttggaaagtt ttgtaaaatt attctggtca 2220
ttcttaatct tactctgaa gtgatcatct ttgtatataa cagttcagat aagaaaatta 2280
aagttacttt tctc

```

2294

10

<210> 124

<211> 2294

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

15

<400> 124

tcattaataa	gacaaactac	tggtgaaaaa	aagaaccctt	tccgatattt	tagtaaacia	60
gaattaagag	agctctttac	aatcgaggat	cttcagaact	ctgtaacca	gctgcagctt	120
cagtctttgc	atgctgctca	gaggaaatct	gatataaaac	tagatgaaca	tattgcctac	180
ctgcagctct	tgggtagagc	tggaaatctca	gacctgatt	tgatgtacac	atgtgatctg	240
tctgttaaag	aagagcttga	tgtggtagaa	gaatctcact	atattcaaca	aagggttcag	300
aaagctcaat	tcctcggtga	attcgagctc	caaaataaag	agttcctgat	ggaacaacia	360
agaactagaa	atgagggggc	ctggctaaga	gaacctgtat	tcccttcttc	aacaaagaag	420
aatgccccta	aattgaataa	accacagcct	cagccttcac	ctcttctaag	tactcatcat	480
actcaggaag	aagatatcag	ttccaaaatg	gcaagtgtag	tcattgatga	tctgcccata	540
gagggtgaga	aacaagatct	ctccagtata	aagggtgaatg	ttaccacctt	gcaagatggg	600
taaggtagag	gtagtgtctg	ctctataact	actttacca	aggggtttgg	aagtgtagaa	660
gaactttgta	ctaactcttc	attgggaatg	gaaaaaagct	ttgcaactaa	aatgaagct	720
gtacaaaaag	agacattaca	agaggggcct	aagcaggagg	cactgcaaga	ggatcctctg	780
gaaagtttta	attatgtact	tagcaaatca	accaaagctg	atattggggc	aaatttagat	840
caactaaagg	atgatgagat	tttacgtcat	tgcaatcctt	ggccattat	ttccataaca	900
aatgaaagtc	aaaatgcaga	atcaaatgta	tccattattg	aaatagctga	tgacctttca	960
gcacccata	gtgcaactga	ggatgctcaa	gcaagtggag	ccaagttgga	agaggaacct	1020
tcagcatctt	caccacagta	tgcatgtgat	ttcaatcttt	tcttggaaga	ctcagcagac	1080
aacagacaaa	atttttccag	tcagtcttta	gagcatgttg	agaaagaaaa	tagcttgtgt	1140
ggctctgcac	ctaattccaa	agcagggttt	gtgcatagca	aaacatgtct	cagttgggag	1200
ttttctgaga	aagacgatga	accagaagaa	gtagtagtta	aagcaaaaa	cagaagtaaa	1260
gctagaagga	ttgtttcaga	tggcgaagat	gaagatgatt	cttttaaga	tacctcaagc	1320
ataaatccat	tcaacacatc	tctctttcaa	ttctcatctg	tgaacaatt	tgatgcttca	1380
actcccaaaa	atgacatcag	tccaccagga	aggttctttt	catctcaaat	accagtagt	1440
gtaaataagt	ctatgaactc	tagaagatct	ctggcttcta	ggaggtctct	tattaatatg	1500
gttttagacc	acgtggagga	catggaggaa	agacttgacg	acagcagtga	agcaaaggg	1560
cctgaagatt	atccagaaga	aggggtggag	gaaagcagtg	gcgaagcctc	caagtataca	1620
gaagaggatc	cttccggaga	aacactgtct	tcagaaaaaca	agtccagctg	gttaatgacg	1680
tctaagccta	gtgctctagc	tcaagagacc	tctcttggtg	cccctgagcc	tttgtctggt	1740
gaacagttgg	ttggttctcc	ccaggataag	gcggcagagg	ctacaaatga	ctatgagact	1800
cttgtaaaag	gtggaaaaga	actaaaagag	tgtggaaaaa	tccaggaggc	cctaaactgc	1860
ttagttaaag	cgcttgacat	aaaaagtgc	gatcctgaag	ttatgctctt	gactttaagt	1920
ttgtataagc	aacttaataa	caattgagaa	tgtaaacctg	ttattgtatt	ttaaagtga	1980
actgaatatg	agggaaatct	tgttcccata	attggattct	ttgggaacat	gaagcattca	2040
ggcttaaggc	aagaaagatc	tcaaaaagca	acttctgccc	tgcaacgccc	cccactccat	2100
agtctggtag	tctgagcact	agcttaatat	ttcttcactt	gaatattctt	atattttagg	2160
catattctat	aaatttaact	gtgttggttc	ttggaaagtt	ttgtaaaaat	attctggtca	2220
ttcttaattt	tactctgaaa	gtgatcatct	ttgtatataa	cagttcagat	aagaaaatta	2280
aagttacttt	tctc					2294

5

<210> 125

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10

<400> 125

ES 2 391 892 T3

Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
1				5					10					15	
Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
			20					25					30		
Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
		35					40					45			
Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
		50				55					60				
Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
65					70						75				80
Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala
				85					90						95
Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
			100					105					110		
Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
		115					120					125			
Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
	130					135					140				
Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Lys	Ala	Gly
145					150					155					160
Phe	Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
				165					170					175	
Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
			180					185					190		
Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
		195				200						205			
Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
	210					215						220			
Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro
225					230					235					240
Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
				245					250					255	
Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
			260					265					270		
Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
		275				280						285			
Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser
	290					295					300				
Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu
305					310					315					320
Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala
				325					330					335	
Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu
			340					345					350		
Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp
		355					360					365			
Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys
	370					375						380			
Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser
385					390					395					400
Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu
				405					410					415	
Asn	Asn	Asn													

<210> 126

5

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 126

```

Asp Gly Lys Gly Thr Gly Ser Ala Asp Ser Ile Ala Thr Leu Pro Lys
 1      5      10
Gly Phe Gly Ser Val Glu Glu Leu Cys Thr Asn Ser Ser Leu Gly Met
 20      25      30
Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr Leu
 35      40      45
Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu Ser
 50      55      60
Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro Asn
 65      70      75      80
Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro Trp
 85      90      95
Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn Val
100      105      110
Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala Leu
115      120      125
Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser Ala
130      135      140
Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp Ser
145      150      155      160
Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu
165      170      175
Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe
180      185      190
Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp
195      200      205
Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala Arg
210      215      220
Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp Thr
225      230      235      240
Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser Val
245      250      255
Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gly
260      265      270
Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met Asn
275      280      285
Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val Leu
290      295      300
Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala
305      310      315      320
Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly
325      330      335
Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser
340      345      350
Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu
355      360      365
Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln
370      375      380
Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr
385      390      395      400
Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile
405      410      415
Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala
420      425      430
Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
435      440      445
Asn Asn
450

```

<210> 127

<211> 419

<212> PRT

5

<213> Homo Sapiens

<400> 127

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

ES 2 391 892 T3

Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	
			180					185					190			
Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	
		195					200					205				
Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	
	210					215					220					
Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	
225					230					235					240	
Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	
				245					250					255		
Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	
			260					265					270			
Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	
		275					280					285				
Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	
	290					295					300					
Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	
305					310					315					320	
Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	
				325					330					335		
Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	
			340					345					350			
Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	
		355					360					365				
Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	
	370					375					380					
Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	
385					390					395					400	
Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	
				405					410					415		
Asn	Asn	Asn														

<210> 128

<211> 1720

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 128

ES 2 391 892 T3

```

ggcacgaggg cacccttgcaa gatggttaaag gtacaggtag tgctgactct atagctactt 60
taccaaaggg gtttggaagt gtagaagaac tttgtactaa ctcttcattg ggaatggaaa 120
aaagcttttg aactaaaaat gaagctgtac aaaaagagac attacaagag gggcctaagc 180
aagaggcact gcaagaggat cctctggaaa gttttaatta tgtacttagc aaatcaacca 240
aagctgatat tgggccaat ttagatcaac taaaggatga tgagatttta cgtcattgca 300
atccttggcc cattatttcc ataacaaatg aaagtcaaaa tgcagaatca aatgtatcca 360
ttattgaaat agctgatgac ctttcagcat cccatagtgc actgcaggat gctcaagcaa 420
gtgaggccaa gttggaagag gaaccttcag catcttcacc acagtatgca tgtgatttca 480
atcttttctt ggaagactca gcagacaaca gacaaaattt ttccagtcag tcttttagagc 540
atgttgagaa agaaaatagc ttgtgtggct ctgcacctaa ttccagagca gggtttgtgc 600
atagcaaaac atgtctcagt tgggagtttt ctgagaaaga cgatgaacca gaagaagtag 660
tagttaaagc aaaaatcaga agtaaagcta gaaggattgt ttcagatggc gaagatgaag 720
atgattcttt taaagatacc tcaagcataa atccattcaa cacatctctc tttcaattct 780
catctgtgaa acaatttgat gcttcaactc caaaaaatga catcagtcca ccaggaaggt 840
tcttttcatc tcaaataccc agtagtgtaa ataagtctat gaactctaga agatctctgg 900
cttctaggag gtctcttatt aatatggttt tagaccacgt ggaggacatg gaggaagac 960
ttgacgacag cagtgaagca aagggtcctg aagattatcc agaagaaggg gtggaggaaa 1020
gcagtggcga agcctccaag tatacagaag aggatccttc cggagaaaca ctgtcttcag 1080
aaaacaagtc cagctggtta atgacgtcta agcctagtgc tctagctcaa gagacctctc 1140
ttggtgcccc tgagcctttg tctggtgaac agttggttgg ttctccccag gataaggcgg 1200
cagaggctac aaatgactat gagactcttg taaagcgtgg aaaagaacta aaagagtgtg 1260

gaaaaatcca ggaggcccta aactgcttag ttaaagcgct tgacataaaa agtgcagatc 1320
ctgaagttat gctcttgact ttaagtttgt ataagcaact taataacaat tgagaatgta 1380
acctgtttat tgtattttaa agtgaaactg aatatgaggg aatttttggt ccataattg 1440
gattcttttg gaacatgaag cattcaggct taaggcaaga aagatctcaa aaagcaactt 1500
ctgccctgca acgcccccca ctccatagtc tggattcttg agcactagct taatatttct 1560
tcacttgaat attcttatat tttaggcata ttctataaat ttaactgtgt tgtttcttgg 1620
aaagttttgt aaaattattc tggtcattct taattttact ctgaaagtga tcactcttgt 1680
atataacagt tcagataaga aaattaaagt tacttttctc 1720

```

<210> 129

5

<211> 1744

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 129

10

```

aacaagatct ctccagtata aaggtgaatg ttaccacctt gcaagatggt aaaggtacag 60
gtagtgctga ctctatagct actttacca aaggggtttgg aagtgtagaa gaactttgta 120
ctaactcttc attgggaatg gaaaaaagct ttgcaactaa aaatgaagct gtacaaaaag 180
agacattaca agaggggcct aagcaagagg cactgcaaga ggatcctctg gaaagtttta 240
attatgtact tagcaaatca accaaagctg atattgggcc aaatttagat caactaaagg 300
atgatgagat ttacgtcat tgcaatcctt ggcccattat ttccataaca aatgaaagtc 360
aaaatgcaga atcaaatgta tccattattg aaatagctga tgacctttca gcatcccata 420
gtgcaactga ggatgctcaa gcaagtggag ccaagttgga agaggaacct tcagcatctt 480
caccacagta tgcatgtgat ttcaatcttt tcttggaaga ctcagcagac aacagacaaa 540
atttttccag tcagtcttta gagcatgttg agaaagaaaa tagcttggtt ggctctgcac 600
ctaattccag agcagggttt gtgcatagca aaacatgtct cagttgggag ttttctgaga 660
aagacgatga accagaagaa gtagtagtta aagcaaaaat cagaagtaaa gctagaagga 720
ttgtttcaga tggcgaagat gaagatgatt cttttaaaga tacctcaagc ataaatccat 780
tcaacacatc tctctttcaa ttctcatctg tgaacaatt tgatgcttca actcccaaaa 840
atgacatcag tccaccagga aggttctttt catctcaaat acccagtagt gtaaataagt 900
ctatgaactc tagaagatct ctggcttcta ggaggtctct tattaatatg gtttttagacc 960
acgtggagga catggaggaa agacttgacg acagcagtga agcaaagggt cctgaagatt 1020
atccagaaga aggggtggag gaaagcagtg gcgaagcctc caagtataca gaagaggatc 1080
cttcoggaga aacactgtct tcagaaaaaca agtccagctg gttaatgacg tctaagccta 1140
gtgctctagc tcaagagacc tctcttggtg cccctgagcc tttgtctggt gaacagttgg 1200
ttggttctcc ccaggataag gcggcagagg ctacaaatga ctatgagact cttgtaaagc 1260
gtggaaaaga actaaaagag tgtggaaaaa tccaggaggc cctaaactgc ttagttaaaag 1320
cgcttgacat aaaaagtgca gatcctgaag ttatgctctt gactttaagt ttgtataagc 1380
aacttaataa caattgagaa tgtaacctgt ttattgtatt ttaaagtga actgaatatg 1440
aggggaatctt tgttcccata attggattct ttgggaacat gaagcattca ggcttaaggc 1500
aagaaagatc tcaaaaagca acttctgccc tgcaacgccc cccactccat agtctggtat 1560
tctgagcact agcttaatat ttcttcactt gaatattctt atattttagg catattctat 1620
aaatttaact gtgttgtttc ttggaaagtt ttgtaaaatt attctggtca ttcttaattt 1680
tactctgaaa gtgatcatct ttgtatataa cagttcagat aagaaaatta aagttacttt 1740
tctc 1744

```

<210> 130

<211> 1711

5

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 130


```

ccaccttgca agatggtaaa ggtacaggtg gtgctgactc tatagctact ttaccaaagg 60
ggtttggaag tgtagaagaa ctttgtaact actcttcatt gggaatggaa aaaagctttg 120
caactaaaaa tgaagctgta caaaaagaga cattacaaga ggggcctaag caagaggcac 180
tgcaagagga tcctctggaa agttttaatt atgtacttag caaatcaacc aaagctgata 240
ttgggccaaa tttagatcaa ctaaaggatg atgagatttt acgtcattgc aatccttggc 300
ccattatttc cataacaaat gaaagtcaaa atgcagaatc aaatgtatcc attattgaaa 360
tagctgatga cctttcagca tcccatagtg cactgcagga tgctcaagca agtgaggcca 420
agttggaaga ggaaccttca gcattcttcac cacagtatgc atgtgatttc aatcttttct 480
tggaagactc agcagacaac agacaaaatt tttccagtca gtcttttagag catgttgaga 540

```

```

aagaaaatag cttgtgtggc tctgcaccta attccagagc aggggtttgtg catagcaaaa 600
catgtctcag ttgggagttt tctgagaaag acgatgaacc agaagaagta gtagttaaaag 660
caaaaatcag aagtaaagct agaaggattg tttcagatgg cgaagatgaa gatgattctt 720
ttaagatac ctcaagcata aatccattca acacatctct ctttcaattc tcattctgtga 780
aacaatttga tgcttcaact cccaaaaatg acatcagtc accaggaagg ttcttttcat 840
ctcaaatacc cagtagtgta aataagtcta tgaactctag aagatctctg gcttctagga 900
ggctctctat taatatggtt ttagaccaag tggaggacat ggaggaaaga cttgacgaca 960
gcagtgaagc aaagggtcct gaagattatc cagaagaagg ggtggaggaa agcagtggcg 1020
aagcctccaa gtatacagaa gaggatcctt ccggagaaac actgtcttca gaaaacaagt 1080
ccagctgggtt aatgacgtct aagcctagtg ctctagctca agagacctct cttggtgccc 1140
ctgagccttt gtctggtgaa cagttggttg gttctcccca ggataaggcg gcagaggcta 1200
caaatgacta tgagactctt gtaaagcgtg gaaaagaact aaaagagtgt ggaaaaatcc 1260
aggaggccct aaactgctta gtaaagcgc ttgacataaa aagtgcagat cctgaagtta 1320
tgctcttgac ttttaagttt tataagcaac ttaataacaa ttgagaatgt aacctgttta 1380
ttgtatttta aagtgaact gaatatgagg gaattttttg tcccataatt ggattctttg 1440
ggaacatgaa gcattcaggc ttaaggcaag aaagatctca aaaagcaact tctgcoctgc 1500
aacgcccccc actccatagt ctggtattct gagcactagc ttaatatctt ttcacttgaa 1560
tattcttata ttttaggcatt attctataaa ttttaactgt ttgtttcttg gaaagttttg 1620
taaaattatt ctggtcattc ttaattttac tctgaaagtg atcatctttg tatataacag 1680
ttcagataag aaaattaaag ttacttttct c 1711

```

<210> 131

<211> 419

5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 131

ES 2 391 892 T3

Met	Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr
1				5					10				15		
Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu
			20					25					30		
Ser	Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro
		35					40					45			
Asn	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro
		50				55					60				
Trp	Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn
65					70					75					80
Val	Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala
				85					90					95	
Leu	Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser
			100					105					110		
Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
		115					120					125			
Ser	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val
	130					135					140				
Glu	Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly
145					150					155					160
Phe	Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp
				165					170					175	
Asp	Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala
			180					185					190		
Arg	Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp
		195					200					205			
Thr	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser
	210					215						220			
Val	Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro
					230					235					240
Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met
				245					250					255	
Asn	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val
			260					265				270			
Leu	Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu
		275					280					285			
Ala	Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser
		290					295					300			
Gly	Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu
305					310					315					320
Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala
				325					330					335	
Leu	Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu
			340					345					350		
Gln	Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp
		355					360					365			
Tyr	Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys
	370					375					380				
Ile	Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser
385					390					395					400
Ala	Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu
				405					410					415	
Asn	Asn	Asn													

<210> 132

<211> 450

<213> Homo Sapiens

<400> 132

ES 2 391 892 T3

Asp	Gly	Lys	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Ala	Thr	Leu	Pro	Lys	1	5	10	15
Gly	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Glu	Leu	Cys	Thr	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Met	20	25	30	
Glu	Lys	Ser	Phe	Ala	Thr	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	35	40	45	
Gln	Glu	Gly	Pro	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Glu	Asp	Pro	Leu	Glu	Ser	50	55	60	
Phe	Asn	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Asp	Ile	Gly	Pro	Asn	65	70	75	80
Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Asp	Asp	Glu	Ile	Leu	Arg	His	Cys	Asn	Pro	Trp	85	90	95	
Pro	Ile	Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Glu	Ser	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Asn	Val	100	105	110	
Ser	Ile	Ile	Glu	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Ala	Ser	His	Ser	Ala	Leu	115	120	125	
Gln	Asp	Ala	Gln	Ala	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala		130	135	140	
Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Ala	Cys	Asp	Phe	Asn	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	145	150	155	160
Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Asn	Phe	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Glu	His	Val	Glu	165	170	175	
Lys	Glu	Asn	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Ala	Pro	Asn	Ser	Arg	Ala	Gly	Phe	180	185	190	
Val	His	Ser	Lys	Thr	Cys	Leu	Ser	Trp	Glu	Phe	Ser	Glu	Lys	Asp	Asp	195	200	205	
Glu	Pro	Glu	Glu	Val	Val	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Arg	210	215	220	
Arg	Ile	Val	Ser	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Asp	Thr	225	230	235	240
Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Leu	Phe	Gln	Phe	Ser	Ser	Val	245	250	255	
Lys	Gln	Phe	Asp	Ala	Ser	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gly	260	265	270	
Arg	Phe	Phe	Ser	Ser	Gln	Ile	Pro	Ser	Ser	Val	Asn	Lys	Ser	Met	Asn	275	280	285	
Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Met	Val	Leu	290	295	300	
Asp	His	Val	Glu	Asp	Met	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp	Asp	Ser	Ser	Glu	Ala	305	310	315	320
Lys	Gly	Pro	Glu	Asp	Tyr	Pro	Glu	Glu	Gly	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Gly	325	330	335	
Glu	Ala	Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Ser	340	345	350	
Ser	Glu	Asn	Lys	Ser	Ser	Trp	Leu	Met	Thr	Ser	Lys	Pro	Ser	Ala	Leu	355	360	365	
Ala	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Pro	Glu	Pro	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln	370	375	380	
Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr	385	390	395	400
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile	405	410	415	
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala	420	425	430	
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn	435	440	445	
Asn	Asn															450			

<210> 133

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 133

5

```

Met Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr
 1      5      10      15
Leu Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu
 20      25      30
Ser Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro
 35      40      45
Asn Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro
 50      55      60
Trp Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn
 65      70      75      80
Val Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala
 85      90      95
Leu Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser
100      105      110
Ala Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp
115      120      125
Ser Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val
130      135      140
Glu Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly
145      150      155      160
Phe Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp
165      170      175
Asp Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala
180      185      190
Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys Asp
195      200      205
Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe Ser Ser
210      215      220
Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile Ser Pro Pro
225      230      235      240
Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val Asn Lys Ser Met
245      250      255
Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser Leu Ile Asn Met Val
260      265      270
Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg Leu Asp Asp Ser Ser Glu
275      280      285
Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Thr Glu Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser
290      295      300
Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu
305      310      315      320
Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala
325      330      335
Leu Ala Gln Glu Thr Ser Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu
340      345      350
Gln Leu Val Gly Ser Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp
355      360      365
Tyr Glu Thr Leu Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys
370      375      380
Ile Gln Glu Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser
385      390      395      400
Ala Asp Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
405      410      415
Asn Asn Asn

```

<210> 134

<211> 1250

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5

<400> 134

```

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

```

Trp	Gln	Gln	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu	Phe	Val	Trp	Asp	Tyr	210	215	220
Val	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	His	Lys	Ile	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Ser	225	230	235
Ala	Ile	Cys	Ala	Arg	Ala	Ile	Pro	Ala	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Leu	Thr	245	250	255
Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Trp	Ser	Leu	Phe	Asp	260	265	270
Phe	Ala	Cys	Gln	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Thr	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Met	275	280	285
Glu	Tyr	Glu	Asn	Pro	Ile	Thr	Arg	Ala	Arg	Glu	Lys	Asp	Ala	Thr	Pro	290	295	300
Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys	Ile	Ser	Glu	Asn	Leu	Met	Ala	Ile	305	310	315
Ile	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Arg	Arg	Thr	Lys	Glu	Asp	Val	Gln	Lys	Lys	325	330	335
Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Ala	Arg	Leu	Asn	Glu	Lys	Asn	Pro	Asp	Val	340	345	350
Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Met	Pro	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	Asn	Asp	Leu	Ile	355	360	365
Ile	Trp	Ile	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Gln	Glu	Glu	Ile	Tyr	Arg	Lys	Phe	370	375	380
Val	Ser	Leu	Asp	His	Ile	Lys	Glu	Leu	Leu	Met	Glu	Thr	Arg	Ser	Pro	385	390	395
Leu	Ala	Glu	Leu	Gly	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Asp	His	Pro	Arg	Leu	405	410	415
Leu	Ser	Ala	Arg	Ala	Cys	Cys	Leu	Leu	Asn	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	420	425	430
Gln	Asp	Gly	Asn	Glu	Gly	Glu	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asp	His	Ile	Asp	435	440	445
Gln	Val	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Met	Glu	Glu	Ser	Gly	Lys	Met	Ile	Phe	450	455	460
Leu	Met	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	His	Gln	Thr	Leu	465	470	475
Val	Phe	Ser	Gln	Ser	Arg	Gln	Ile	Leu	Asn	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	Leu	485	490	495
Lys	Asn	Arg	His	Phe	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	Asp	Gly	Thr	Val	Thr	His	500	505	510
Leu	Leu	Glu	Arg	Glu	Lys	Arg	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Gln	Asn	Lys	Asp	515	520	525
Tyr	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Gln	Val	Gly	Gly	Val	Gly	Leu	Thr	530	535	540
Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Arg	Val	Val	Ile	Phe	Asp	Pro	Ser	Trp	Asn	Pro	545	550	555
Ala	Thr	Asp	Ala	Gln	Ala	Val	Asp	Arg	Val	Tyr	Arg	Ile	Gly	Gln	Lys	565	570	575
Glu	Asn	Val	Val	Val	Tyr	Arg	Leu	Ile	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Glu	Glu	580	585	590
Lys	Ile	Tyr	Arg	Arg	Gln	Val	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Gln	Thr	595	600	605
Thr	Gly	Glu	Lys	Lys	Asn	Pro	Phe	Arg	Tyr	Phe	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	610	615	620
Arg	Glu	Leu	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Gln	Leu	625	630	635
Gln	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Ala	Ala	Gln	Arg	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Leu	645	650	655
Asp	Glu	His	Ile	Ala	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Ile	Ser	660	665	670
Asp	His	Asp	Leu	Met	Tyr	Thr	Cys	Asp	Leu	Ser	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	675	680	685
Asp	Val	Val	Glu	Glu	Ser	His	Tyr	Ile	Gln	Gln	Arg	Val	Gln	Lys	Ala			

690		695		700
Gln Phe Leu Val Glu	Phe Glu Ser Gln Asn Lys	Glu Phe Leu Met Glu		
705	710	715	720	
Gln Gln Arg Thr Arg	Asn Glu Gly Ala Trp	Leu Arg Glu Pro Val Phe		
	725	730	735	
Pro Ser Ser Thr Lys	Lys Lys Cys Pro Lys	Leu Asn Lys Pro Gln Pro		
	740	745	750	
Gln Pro Ser Pro Leu	Leu Ser Thr His His	Thr Gln Glu Glu Asp Ile		
	755	760	765	
Ser Ser Lys Met Ala	Ser Val Val Ile Asp	Asp Leu Pro Lys Glu Gly		
	770	775	780	
Glu Lys Gln Asp Leu	Ser Ser Ile Lys Val	Asn Val Thr Thr Leu Gln		
785	790	795	800	
Asp Gly Lys Gly Thr	Gly Ser Ala Asp Ser	Ile Ala Thr Leu Pro Lys		
	805	810	815	
Gly Phe Gly Ser Val	Glu Glu Leu Cys Thr	Asn Ser Ser Leu Gly Met		
	820	825	830	
Glu Lys Ser Phe Ala	Thr Lys Asn Glu Ala	Val Gln Lys Glu Thr Leu		
	835	840	845	
Gln Glu Gly Pro Lys	Gln Glu Ala Leu Gln	Glu Asp Pro Leu Glu Ser		
	850	855	860	
Phe Asn Tyr Val Leu	Ser Lys Ser Thr Lys	Ala Asp Ile Gly Pro Asn		
865	870	875	880	
Leu Asp Gln Leu Lys	Asp Asp Glu Ile Leu	Arg His Cys Asn Pro Trp		
	885	890	895	
Pro Ile Ile Ser Ile	Thr Asn Glu Ser Gln	Asn Ala Glu Ser Asn Val		
	900	905	910	
Ser Ile Ile Glu Ile	Ala Asp Asp Leu Ser	Ala Ser His Ser Ala Leu		
	915	920	925	
Gln Asp Ala Gln Ala	Ser Glu Ala Lys Leu	Glu Glu Pro Ser Ala		
	930	935	940	
Ser Ser Pro Gln Tyr	Ala Cys Asp Phe Asn	Leu Phe Leu Glu Asp Ser		
945	950	955	960	
Ala Asp Asn Arg Gln	Asn Phe Ser Ser Gln	Ser Leu Glu His Val Glu		
	965	970	975	
Lys Glu Asn Ser Leu	Cys Gly Ser Ala Pro	Asn Ser Arg Ala Gly Phe		
	980	985	990	
Val His Ser Lys Thr	Cys Leu Ser Trp Glu	Phe Ser Glu Lys Asp Asp		
	995	1000	1005	
Glu Pro Glu Glu Val	Val Val Lys Ala Lys	Ile Arg Ser Lys Ala Arg		
	1010	1015	1020	
Arg Ile Val Ser Asp	Gly Glu Asp Glu Asp	Asp Ser Phe Lys Asp Thr		
1025	1030	1035	1040	
Ser Ser Ile Asn Pro	Phe Asn Thr Ser Leu	Phe Gln Phe Ser Ser Val		
	1045	1050	1055	
Lys Gln Phe Asp Ala	Ser Thr Pro Lys Asn	Asp Ile Ser Pro Pro Gly		
	1060	1065	1070	
Arg Phe Phe Ser Ser	Gln Ile Pro Ser Ser	Val Asn Lys Ser Met Asn		
	1075	1080	1085	
Ser Arg Arg Ser Leu	Ala Ser Arg Arg Ser	Leu Ile Asn Met Val Leu		
	1090	1095	1100	
Asp His Val Glu Asp	Met Glu Glu Arg Leu	Asp Asp Ser Ser Glu Ala		
1105	1110	1115	1120	
Lys Gly Pro Glu Asp	Tyr Pro Glu Glu Gly	Val Glu Glu Ser Ser Gly		
	1125	1130	1135	
Glu Ala Ser Lys Tyr	Thr Glu Glu Asp Pro	Ser Gly Glu Thr Leu Ser		
	1140	1145	1150	
Ser Glu Asn Lys Ser	Ser Trp Leu Met Thr	Ser Lys Pro Ser Ala Leu		
	1155	1160	1165	
Ala Gln Glu Thr Ser	Leu Gly Ala Pro Glu	Pro Leu Ser Gly Glu Gln		
1170	1175	1180		

ES 2 391 892 T3

Leu	Val	Gly	Ser	Pro	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Asp	Tyr
1185					1190					1195					1200
Glu	Thr	Leu	Val	Lys	Arg	Gly	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Cys	Gly	Lys	Ile
				1205						1210					1215
Gln	Glu	Ala	Leu	Asn	Cys	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Ile	Lys	Ser	Ala
			1220					1225							1230
Asp	Pro	Glu	Val	Met	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu	Asn
		1235					1240						1245		
Asn	Asn														
		1250													

REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de:

- (a) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847;
- (b) SEC ID N°: 4, de los números de resto de nucleótido 604 a 3987;
- (c) SEC ID N°: 8, de los números de resto de nucleótido 688 a 1947;
- (d) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 571 es T;
- (e) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 608 es G;
- (f) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 1185 es G;
- (g) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 2759 es A;
- (h) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 3658 es C; o
- (i) SEC ID N°: 2, de los números de resto de nucleótido 95 a 3847, en los que en el resto de nucleótido en 3850 es A.

2. Un vector recombinante que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Una célula huésped recombinante que contiene el vector de la reivindicación 2.

4. Un procedimiento *in vitro* para detectar la presencia de un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 1 en una muestra de ensayo que comprende:

- poner en contacto la muestra con un polinucleótido que se une específicamente al polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 1; y
- detectar la unión del polinucleótido en la muestra con el mismo.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el polinucleótido es un ARNm.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el polinucleótido es un ADNc producido a partir de la muestra por transcripción inversa.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la etapa de determinación comprende comparar una cantidad de unión del polinucleótido que se une específicamente al polinucleótido de la reivindicación 1 con la presencia del polinucleótido de la reivindicación 1 en una muestra normal correspondiente.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la presencia de polinucleótido elevado en la muestra de ensayo en relación con la muestra de tejido normal proporciona un indicio de la presencia de cáncer.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia y cáncer de la próstata, vejiga, riñón, hueso, piel, cuello uterino, ovario, mama, ganglio linfático, estómago, útero, páncreas, colon y pulmón, y las muestras tisulares de ensayo y normales se seleccionan del grupo que consiste en suero, sangre u orina y tejidos de la próstata, vejiga, riñón, hueso, piel, cuello uterino, ovario, mama, ganglio linfático, estómago, útero, páncreas, colon y pulmón.

Figura 1: Secuencia de SSH de 273P4B7 de 170 nucleótidos (SEC ID N°: 1).

1 GATCCTGAAG TTATGCTCTT GACTTTAAGT TTGTATAAGC AACTTAATAA CAATTGAGAA
61 TGTAACCTGT TTAAGTGTATT TTAAGTGAA ACTGAATATG AGGGAATTTT TGTTCCATA
121 ATTGGATTCT TTGGGAACAT GAAGCATTTA NGCTTAAGGC NAGAAAGATC

Figura 2:

Figura 2A. El ADNc (SEC ID N°: 2) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 3) de 273P4B7 v.1. La secuencia de inicio de Kozak se muestra en negrita y la metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 95-3847 incluyendo el codón de parada.

```

1 aaattcaagctccaaactctaagctccaagctccaagctccaagctccaagctccaaact
1                                     M E A S R R F P E
61 cccgccgggtaactggaacccaatccgagggtcATGGAGGCATCCCGAAGGTTTCCGGA
10 A E A L S P E Q A A H Y L R Y V K E A K
121 AGCCGAGGCCTTGAGCCCAGAGCAGGCTGCTCATTACCTAAGATATGTGAAAGAGGCCAA
30 E A T K . N G D L E E A F K L F N L A K D
181 AGAAGCAACTAAGAATGGAGACCTGGAAGAAGCATTTAAACTTTTCAATTTGGCAAAGGA
50 I F P N E K V L S R I . Q K I Q E A L E E
241 CATTTTTCCTAATGAAAAAGTGCTGAGCAGAATCCAAAAATACAGGAAGCCTTGGAGGA
70 L A E Q G D D E F T D V C N S G L L L Y
301 GTTGGCAGAACAGGGAGATGATGAATTTACAGATGTGTGCAACTCTGGCTTGCTACTTTA
90 R E L H N Q L F E H Q K E G I A F L Y S
361 TCGAGAACTGCACAACCAACTCTTTGAGCACCAGAAGGAAGGCATAGCTTTCCTCTATAG
110 L Y R D G R K G G I L A D D M G L G K T
421 CCTGTATAGGGATGGAAGAAAAGGTGGTATATTGGCTGATGATATGGGATTAGGGAAGAC
130 V Q I I A F L S G M F D A S L V N H V L
481 TGTTCAAATCATTGCTTTTCTTTCCGGTATGTTTGATGCATCACTTGTGAATCATGTGCT
150 L I M P T N L I N T W V K E F I K W T P
541 GCTGATCATGCCAACCAATCTTATTAAACACATGGGTAAAAGAATTCATCAAGTGGACTCC
170 G M R V K T F H G P S K D E R T R N L N
601 AGGAATGAGAGTCAAAACCTTTTCATGGTCCTAGCAAGGATGAACGGACCAGAAACCTCAA
190 R I Q Q R N G V I I T T Y Q M L I N N W
661 TCGGATTAGCAAGGAATGGTGTATTATCACTACATACCAATGTTAATCAATAACTG
210 Q Q L S S F R G Q E F V W D Y V I L D E
721 GCAGCAACTTTCAAGCTTTAGGGGCCAAGAGTTTGTGTGGGACTATGTCATCCTCGATGA
230 A H K I K T S S T K S A I C A R A I P A
781 AGCACATAAAATAAAAACCTCATCTACTAAGTCAGCAATATGTGCTCGTGCTATTTCCTGC
250 S N R L L L T G T P I Q N N L Q E L W S
841 AAGTAATCGCCTCCTCCTCACAGGAACCCCAATCCAGAATAATTTACAAGAACTATGGTC
270 L F D F A C Q G S L L G T L K T F K M E
901 CCTATTTGATTTTGCTTGTCAAGGGTCCCTGCTGGGAACATTAAAAACTTTTAAGATGGA
290 Y E N P I T R A R E K D A T P G E K A L
961 GTATGAAAATCCTATTACTAGAGCAAGAGAGAAGGATGCTACCCCAGGAGAAAAAGCCTT
310 G F K I S E N L M A I I K P Y F L R R T
1021 GGGATTTAAATATCTGAAAACCTTAATGGCAATCATAAAACCTATTTTCTCAGGAGGAC
330 K E D V Q K K K S S N P E A R L N E K N
1081 TAAAGAAGACGTACAGAAGAAAAAGTCAAGCAACCCAGAGGCCAGACTTAATGAAAAGAA

```

350 P D V D A I C E M P S L S R K N D L I I
 1141 TCCAGATGTTGATGCCATTTGTGAAATGCCTTCCCTTTCCAGGAAAAATGATTTAATTAT
 370 W I R L V P L Q E E I Y R K F V S L D H
 1201 TTGGATACGACTTGTGCCTTTACAAGAAGAAATATACAGGAAATTTGTGTCTTTAGATCA
 390 I K E L L M E T R S P L A E L G V L K K
 1261 TATCAAGGAGTTGCTAATGGAGACGCGCTCACCTTTGGCTGAGCTAGGTGTCTTAAAGAA
 410 L C D H P R L L S A R A C C L L N L G T
 1321 GCTGTGTGATCATCCTAGGCTGCTGTCTGCACGGGCTTGTGTGTTTGCTAAATCTTGGGAC
 430 F S A Q D G N E G E D S P D V D H I D Q
 1381 ATTCTCTGCTCAAGATGGAAATGAGGGGGAAGATTCCCCAGATGTGGACCATATTGATCA
 450 V T D D T L M E E S G K M I F L M D L L
 1441 AGTAACTGATGACACATTGATGGAAGAATCTGGAAAAATGATATTCTTAATGGACCTACT
 470 K R L R D E G H Q T L V F S Q S R Q I L
 1501 TAAGAGGCTGCGAGATGAGGGACATCAAACCTCTGGTGTTFCTCAATCGAGGCCAAATTCT
 490 N I I E R L L K N R H F K T L R I D G T
 1561 AAACATCATTGAACGCCTCTTAAAGAATAGGCACITTAAGACATTGCGAATCGATGGGAC
 510 V T H L L E R E K R I N L F Q Q N K D Y
 1621 AGTTACTCATCTTTTGGAAACGAGAAAAAAGAATTAACITATTCCAGCAAAATAAAGATTA
 530 S V F L L T T Q V G G V G L T L T A A T
 1681 CTCTGTTTTTCTGCTTACCACTCAAGTAGGTGGTGTGCGTTTAACATTAACTGCAGCAAC
 550 R V V I F D P S W N P A T D A Q A V D R
 1741 TAGAGTGGTCATTTTGGACCCTAGCTGGAATCCTGCAACTGATGCTCAAGCTGTGGATAG
 570 V Y R I G Q K E N V V V Y R L I T C G T
 1801 AGTTTACCGAATTGGACAAAAAGAGAATGTTGTGGTTTATAGGCTAATCACTTGTGGGAC
 590 V E E K I Y R R Q V F K D S L I R Q T T
 1861 TGTAGAGGAAAAATATACAGAAGACAGGTTTTCAAGGACTCATTAAATAGACAAACTAC
 610 G E K K N P F R Y F S K Q E L R E L F T
 1921 TGGTGAAAAAAGAACCCTTTCCGATATTTTAGTAACAAGAATTAAGAGAGCTCTTTAC
 630 I E D L Q N S V T Q L Q L Q S L H A A Q
 1981 AATCGAGGATCTTCAGAACTCTGTAACCCAGCTGCAGCTTCAGTCTTTGCATGCTGCTCA
 650 R K S D I K L D E H I A Y L Q S L G I A
 2041 GAGGAAATCTGATATAAACTAGATGAACATATTGCCTACCTGCAGTCTTTGGGGATAGC
 670 G I S D H D L M Y T C D L S V K E E L D
 2101 TGGAATCTCAGACCATGATTTGATGTACACATGTGATCTGTCTGTAAAGAAGAGCTTGA
 690 V V E E S H Y I Q Q R V Q K A Q F L V E
 2161 TGTGGTAGAAGAATCTCACTATATTCAACAAAGGGTTTCAGAAAGCTCAATTCTCTGTTGA
 710 F E S Q N K E F L M E Q Q R T R N E G A
 2221 ATTCGAGTCTCAAATAAAGAGTTCTCTGATGGAACAACAAGAACTAGAAATGAGGGGGC
 730 W L R E P V P P S S T K K K C P K L N K
 2281 CTGGCTAAGAGAACCCTGTATTCTCTTCTTCAACAAAGAAGAAATGCCCTAAATTGAATAA
 750 P Q P Q P S P L L S T H H T Q E E D I S
 2341 ACCACAGCCTCAGCCTTCACCTCTTCTAAGTACTCATCATACTCAGGAAGAAGATATCAG

770 S K M A S V V I D D L P K E G E K Q D L
 2401 TTCCAAAATGGCAAGTGTAGTCATTGATGATCTGCCCAAAGAGGGTGAGAAACAAGATCT
 790 S S I K V N V T T L Q D G K G T G S A D
 2461 CTCCAGTATAAAGGTGAATGTTACCACCTTGCAAGATGGTAAAGGTACAGGTAGTGCTGA
 810 S I A T L P K G F G S V E E L C T N S S
 2521 CTCTATAGCTACTTTACCAAAGGGGTTTGGAAGTGTAGAAGAACTTTGTACTAATCTTTC
 830 L G M E K S F A T K N E A V Q K E T L Q
 2581 ATTGGGAATGGAAAAAGCTTTGCAACTAAAAATGAAGCTGTACAAAAAGAGACATTACA
 850 E G P K Q E A L Q E D P L E S F N Y V L
 2641 AGAGGGGCGCTAAGCAAGAGGCACTGCAAGAGGATCCTCTGGAAAGTTTTAATTATGTACT
 870 S K S T K A D I G P N L D Q L K D D E I
 2701 TAGCAATCAACCAAAGCTGATATTGGGCCAAATTTAGATCAACTAAAGGATGATGAGAT
 890 L R H C N P W P I I S I T N E S Q N A E
 2761 TTTACGTCATTGCAATCCTTGGCCCATTATTTCCATAACAAATGAAAGTCAAAATGCAGA
 910 S N V S I I E I A D D L S A S H S A L Q
 2821 ATCAAATGTATCCATTATTGAAATAGCTGATGACCTTTTCAGCATCCCATAGTGCACTGCA
 930 D A Q A S E A K L E E P S A S S P Q Y
 2881 GGATGCTCAAGCAAGTGAGGCCAAGTTGGAAGAGGAACCTTCAGCATCTTCACCACAGTA
 950 A C D F N L F L E D S A D N R Q N F S S
 2941 TGCATGTGATTTCAATCTTTTCTTGGAAAGACTCAGCAGACAACAGACAAAATTTTCCAG
 970 Q S L E E V E K E N S L C G S A P N S R
 3001 TCAGTCTTTAGAGCATGTTGAGAAAGAAAATAGCTTGTGTGGCTCTGCACCTAATTCCAG
 990 A G F V H S K T C L S W E F S E K D D E
 3061 AGCAGGGTTTGTGCATAGCAAAACATGTCTCAGTTGGGAGTTTCTGAGAAAGACGATGA
 1010 P E E V V V K A K I R S K A R R I V S D
 3121 ACCAGAAGAGTAGTAGTTAAAGCAAAAATCAGAAGTAAAGCTAGAAGGATTGTTTCAGA
 1030 G E D E D D S F K D T S S I N P F N T S
 3181 TGGCGAAGATGAAGATGATTCCTTTTAAAGATACCTCAAGCATAAATCCATTCAACACATC
 1050 L F Q F S S V K Q F D A S T P K N D I S
 3241 TCTCTTTCAATTCTCATCTGTGAAACAATTTGATGCTTCAACTCCCAAAAATGACATCAG
 1070 P P G R F F S S Q I P S S V N K S M N S
 3301 TCCACCAGGAAGGTTCTTTTCATCTCAAATACCCAGTAGTGTAATAAGTCTATGAACTC
 1090 R R S L A S R R S L I N M V L D H V E D
 3361 TAGAAGATCTCTGGCTTCTAGGAGGTCTCTTATTAATATGGTTTITAGACCACGTGGAGGA
 1110 M E E R L D D S S E A K G P E D Y P E E
 3421 CATGGAGGAAGACTTGACGACAGCAGTGAAGCAAAGGGTCCTGAAGATTATCCAGAAGA
 1130 G V E E S S G E A S K Y T E E D P S G E
 3481 AGGGGTGGAGGAAAGCAGTGGCGAAGCCTCCAAGTATACAGAAGAGGATCCTTCCGGAGA
 1150 T L S S E N K S S W L M T S K P S A L A
 3541 AACACTGTCTTCAGAAAACAAGTCCAGCTGGTTAATGACGTCTAAGCCTAGTGCTCTAGC
 1170 Q E T S L G A P E P L S G E Q L V G S P
 3601 TCAAGAGACCTCTCTTGGTGCCCTGAGCCTTTGTCTGGTGAACAGTTGGTTGGTTCTCC

1190 Q D K A A E A T N D Y E T L V K R G K E
 3661 CCAGGATAAGGCGGCAGAGGCTACAAATGACTATGAGACTCTTGTAAGCGTGGAAAAGA
 1210 L K E C G K I Q E A L N C L V K A L D I
 3721 ACTAAAAGAGTGTGGAAAAATCCAGGAGGCCCTAAACTGCTTAGTTAAAGCGCTTGACAT
 1230 K S A D P E V M L L T L S L Y K Q L N N
 3781 AAAAAGTGCAGATCCTGAAGTTATGCTCTTGACTTTAAGTTTGTATAAGCAACTTAATAA
 1250 N *
 3841 CAATTGAGaatgtaacctgtttattgtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttt
 3901 tgttcccataattggattcctttgggaacatgaagcattcaggcttaaggcaagaaagatc
 3961 tcaaaaagcaacttctgcccgtgcaacgccccccactccatagtctggtattctgagcact
 4021 agcttaatatcttctcacttgaatattcttatatttttaggcataattctataaatttaact
 4081 gtgttggttcttggaaagtttgtaaaattattctggtcattcttaattttactctgaaa
 4141 gtgatcatcttgtatataacagttcagataagaaaattaaagttacttttctc

Figura 2B. El ADNc (SEC ID N°: 4) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 5) de 273P4B7v.2. La secuencia de inicio de Kozak se muestra en negrita y la metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 604-3987 incluyendo el codón de parada.

1 atgcgcggggcgaggagtgagcgaaattcaagctccaaactctaagctccaagctccaagc
 61 tccaagctccaagctccaaactcccgccgggtaactggaacccaatccgagggtcatgg
 121 aggcattccgaagggtttccggaagccgaggccttgagcccagagcaggctgctcattacc
 181 taagggtcttctgtgtgctgccagactggaattcagtgccctgatcatagttcactgcag
 241 cctcgaaactcctgggctcaagcagtcctcctgccccagcctccctagtagctgggactta
 301 agatatgtgaaagagggccaaagaagcaactaagaatggagacctggaagaagcattttaa
 361 cttttcaatttggaagagcatttttcccaatgaaaaagtgtgtgagcagaatccaaaaa
 421 atacaggaagccttgaggaggttggcagaacagggagatgatgaatttacagatgtgtgc
 481 aactctggcttgctactttatcgagaactgcacaaccaactctttgagcaccagaaggaa
 541 ggcatagctttcctctatagcctgtatagggatggaagaaaaggtggtatattggctgat
 1 M G L G K T V Q I I A F L S G M F D A
 601 gatATGGGATTAGGGAAGACTGTTCAAATCATTTGCTTTTCCTTTCGGGTATGTTTGATGCA
 20 S L V N H V L L I M P T N L I N T W V K
 661 TCACTTGTGAATCATGTGCTGCTGATCATGCCAACCAATCTTATTAACACATGGGTAAAA
 40 E F I K W T P G M R V K T F H G P S K D
 721 GAATTCATCAAGTGGACTCCAGGAATGAGAGTCAAAACCTTTCATGGTCTAGCAAGGAT
 60 E R T R N L N R I Q Q R N G V I I T T Y
 781 GAACGGACCAGAAACCTCAATCGGATTGAGCAAAAGGAATGGTGTATTATCACTACATAC
 80 Q M L I N N W Q Q L S S F R G Q E F V W
 841 CAAATGTTAATCAATAACTGGCAGCAACTTTCAAGCTTTAGGGGCCAAGAGTTTGTGTGG
 100 D Y V I L D E A H K I K T S S T K S A I
 901 GACTATGTCATCTCGATGAAGCACATAAAATAAAACCTCATCTACTAAGTCAGCAATA
 120 C A R A I P A S N R L L L T G T P I Q N
 961 TGTGCTGCTGCTATTCTGCAAGTAATCGCCTCCTCCTCACAGGAACCCCAATCCAGAAT
 140 N L Q E L W S L P D F A C Q G S L L G T

1021 AATTTACAAGAACTATGGTCCCTATTGATTTTGCTTGTCAAGGGTCCCTGCTGGGAACA
 160 L K T F K M E Y E N P I T R A R E K D A
 1081 TTAAAAAATTTTAAGATGGAGTATGAAAATCCTATTACTAGAGCAAGAGAGAAGGATGCT
 180 T P G E K A L G F K I S E N L M A I I K
 1141 ACCCCAGGAGAAAAAGCCTTGGGATTTAAAAATATCTGAAAACCTAATGGCAATCATAAAA
 200 P Y F L R R T K E D V Q K K K S S N P E
 1201 CCCTATTTTCTCAGGAGGACTAAAGAAGACGTACAGAAGAAAAAGTCAAGCAACCCAGRG
 220 A R L N E K N P D V D A I C E M P S L S
 1261 GCCAGACTTAATGAAAAGAATCCAGATGTTGATGCCATTGTGTGAAATGCCTTCCCTTTCC
 240 R K N D L I I W I R L V P L Q E E I Y R
 1321 AGGAAAAATGATTAAATTATTTGGATACGACTTGTGCCTTTACAAGAAGAAATATACAGG
 260 K F V S L D H I K E L L M E T R S P L A
 1381 AAATTGTGTCTTTAGATCATATCAAGGAGTTGCTAATGGAGACGCGCTCACCTTTGGCT
 280 E L G V L K K L C D H P R L L S A R A C
 1441 GAGCTAGGTGTCTTAAAGAAGCTGTGTGATCATCCTAGGCTGCTGTCTGCACGGGCTTGT
 300 C L L N L G T F S A Q D G N E G E D S P
 1501 TGTTTGCTAAATCTTGGGACATTCTCTGCTCAAGATGGAATGAGGGGGAAGATTCCCCA
 320 D V D H I D Q V T D D T L M E E S G K M
 1561 GATGTGGACCATATTGATCAAGTAAGTATGATGACACATTGATGGAAGAATCTGGAAAAATG
 340 I F L M D L L K R L R D E G H Q T L V F
 1621 ATATTCCCTAATGGACCTACTTAAGAGGCTGCGAGATGAGGGACATCAAACCTCTGGTGTMT
 360 S Q S R Q I L N I I E R L L K N R H F K
 1681 TCTCAATCGAGGCAAATTCTAAACATCATGAACGCCTCTTAAAGAATAGGCACCTTTAAG
 380 T L R I D G T V T H L L E R E K R I N L
 1741 ACATTGCGAATCGATGGGACAGTTACTCATCTTTTGGAAACGAGAAAAAGAATTAACCTA
 400 F Q Q N K D Y S V F L L T T Q V G G V G
 1801 TTCCAGCAAAATAAAGATTACTCTGTTTTTCTGCTTACCACTCAAGTAGGTGGTGTGGT
 420 L T L T A A T R V V I F D P S W N P A T
 1861 TTAACATTAACTGCAGCAACTAGAGTGGTCATTTTGGACCCTAGCTGGAATCCTGCAACT
 440 D A Q A V D R V Y R I G Q K E N V V V Y
 1921 GATGCTCAAGCTGTGGATAGAGTTTACCGAATTGGACAAAAAGAGAATGTTGTGGTTTAT
 460 R L I T C G T V E E K I Y R R Q V F K D
 1981 AGGCTAATCACTTGTGGGACTGTAGAGGAAAAAATATACAGAAGACAGGTTTTCAAGGAC
 480 S L I R Q T T G E K K N P F R Y F S K Q
 2041 TCATTAAATAAGACAAACTACTGGTGAAAAAAGAACCCTTTCCGATATTTTAGTAAACAA
 500 E L R E L F T I E D L Q N S V T Q L Q L
 2101 GAATTAAGAGAGCTCTTTACAATCGAGGATCTTCAGAACTCTGTAACCCAGCTGCAGCTT
 520 Q S L H A A Q R K S D I K L D E H I A Y
 2161 CAGTCTTTGCATGCTGCTCAGAGGAAATCTGATATAAACTAGATGAACATATTGCCTAC
 540 L Q S L G I A G I S D H D L M Y T C D L
 2221 CTGCAGTCTTTGGGGATAGCTGGAATCTCAGACCATGATTTGATGTACACATGTGATCTG
 560 S V K E E L D V V E S S H Y I Q Q R V Q

2281 TCTGTTAAAGAAGAGCTTGATGTGGTAGAAGAATCTCACTATATTCAACAAAGGGTTTCAG
 580 K A Q F L V E F E S Q N K E F L M E Q Q
 2341 AAAGCTCAATTCCTCGTTGAATTCGAGTCTCAAAATAAAGAGTTCTTGATGGAACACAA
 600 R T R N E G A W L R E P V F P S S T K K
 2401 AGAACTAGAAATGAGGGGGCCTGGCTAAGAGAACCTGTATTTCCTTCTTCAACAAAGAAG
 620 K C P K L N K P Q P Q P S P L L S T H H
 2461 AAATGCCCTAAATTGAATAAACCACAGCCTCAGCCTTCACCTCTTCTAAGTACTCATCAT
 640 T Q E E D I S S K M A S V V I D D L P K
 2521 ACTCAGGAAGAAGATATCAGTTCCAAAATGGCAAGTGTAGTCATTGATGATCTGCCCAA
 660 E G E K Q D L S S I K V N V T T L Q D G
 2581 GAGGGTGAGAAACAAGATCTCTCCAGTATAAAGGTGAATGTTACCACCTTGCAAGATGGT
 680 K G T G S A D S I A T L P K G F G S V E
 2641 AAAGGTACAGGTAGTGCTGACTCTATAGTACTTTTACCAAAGGGGTTTGGAAAGTGTAGAA
 700 E L C T N S S L G M E K S F A T K N E A
 2701 GAACTTTGTACTAACTCTTCATTGGGAATGGAAAAAGCTTTGCAACTAAAAATGAAGCT
 720 V Q K E T L Q E G P K Q E A L Q E D P L
 2761 GTACAAAAAGAGACATTACAAGAGGGGGCCTAAGCAAGAGGCACTGCAAGAGGATCCTCTG
 740 E S F N Y V L S K S T K A D I G P N L D
 2821 GAAAGTTTTAATTATGTACTTAGCAAATCAACCAAAGCTGATATTGGGCCAAATTTAGAT
 760 Q L K D D E I L R H C N P W P I I S I T
 2881 CAACTAAAGGATGATGAGATTTTACGTCATTGCAATCCTTGGCCCATTTATTTCCATAACA
 780 N E S Q N A E S N V S I I E I A D D L S
 2941 AATGAAAGTCAAAATGCAGAATCAATGTATCCATTATTGAAATAGCTGATGACCTTTCA
 800 A S H S A L Q D A Q A S E A K L E E E P
 3001 GCATCCCATAGTGCACTGCAGGATGCTCAAGCAAGTGAGGCCAAGTTGGAAGAGGAACCT
 820 S A S S P Q Y A C D F N L F L E D S A D
 3061 TCAGCATCTTCACCACAGTATGCATGTGATTTCAATCTTTTCTTGGAAAGACTCAGCAGAC
 840 N R Q N F S S Q S L E H V E K E N S L C
 3121 AACAGACAAAATTTTTCCAGTCAGTCTTTTAGAGCATGTTGAGAAAGAAAATAGCTTGTGT
 860 G S A P N S R A G P V H S K T C L S W E
 3181 GGCTCTGCACCTAATTCCAGAGCAGGGTTTGTGCATAGCAAAACATGTCTCAGTTGGGAG
 880 F S E K D D E P E E V V V K A K I R S K
 3241 TTTTCTGAGAAAGACGATGAACCAGAAGAAGTAGTAGTTAAAGCAAAAATCAGAAGTAAA
 900 A R R I V S D G E D E D D S F K D T S S
 3301 GCTAGAAGGATTGTTTCAGATGGCGAAGATGAAGATGATTCTTTTAAAGATACCTCAAGC
 920 I N P F N T S L P Q F S S V K Q F D A S
 3361 ATAAATCCATTCAACACATCTCTCTTTCAATTCTCATCTGTGAAACAATTTGATGCTTCA
 940 T P K N D I S P P G R F F S S Q I P S S
 3421 ACTCCCAAAAATGACATCAGTCCACCAGGAAGGTTCTTTTCATCTCAATACCCAGTAGT
 960 V N K S M N S R R S L A S R R S L I N M
 3481 GTAAATAAGTCTATGAACTCTAGAAGATCTCTGGCTTCTAGGAGGTCTCTTATTAATATG
 980 V L D H V E D M E E R L D D S S E A K G

3541 GTTTTAGACCACGTGGAGGACATGGAGGAAAGACTTGACGACAGCAGTGAAGCAAAGGGT
 1000 P E D Y P E E G V E E S S G E A S K Y T
 3601 CCTGAAGATTATCCAGAAGAAGGGGTGGAGGAAAGCAGTGGCGAAGCCTCCAAGTATACA
 1020 E E D P S G E T L S S E N K S S W L M T
 3661 GAAGAGGATCCTTCCGAGAAACACTGTCTTCAGAAAACAAGTCCAGCTGGTTAATGACG
 1040 S K P S A L A Q E T S L G A P E P L S G
 3721 TCTAAGCCTAGTGCTCTAGCTCAAGAGACCTCTCTTGGTGCCCTGAGCCTTTGTCTGGT
 1060 E Q L V G S P Q D K A A E A T N D Y E T
 3781 GAACAGTTGGTTGGTTCTCCCGAGGATAAGGCGGCAGAGGCTACAAATGACTATGAGACT
 1080 L V K R G K E L K E C G K I Q E A L N C
 3841 CTTGTAAAGCGTGGAAAAGAACTAAAGAGTGTGGAAAAATCCAGGAGGCCCTAAACTGC
 1100 L V K A L D I K S A D P E V M L L T L S
 3901 TTAGTTAAAGCGCTTGACATAAAAGTGCAGATCCTGAAGTTATGCTCTTGACTTTAAGT
 1120 L Y K Q L N N N *
 3961 TTGTATAAGCAACTTAATAACAATTGagaatgtaacctgtttattgtatttttaagttaa
 4021 actgaatatgaggggaatttttgttcccataattggattctttgggaacatgaagcattca
 4081 ggcttaaggcaagaagatctcaaaaagcaacttctgacctgcaacgccccactccat
 4141 agtctggtattctgagcactagcttaatatcttctcacttgaatattcttatatttttagg
 4201 catattctataaatttaactgtgtgtgttcttggaaagtttgtaaaattattctgtgtoa
 4261 ttcttaattttactctgaaagtgatcatcttgtatataacagttcagataagaaaatta
 4321 aagttacttttctc

Figura 2C. 273P4B7 v.3 a v.8. Variantes de SNP de 273P4B7 v.1. Las 273P4B7 v.3 a v.8 son variantes con diferencia de nucleótido sencillo de 273P4B7 v.1. 273P4B7 v.3, v.7 y v.8 codifican la misma proteína que v.1. Las proteínas 273P4B7 v.4, v.5, y v.6 se diferencian de 273P4B7 v.1 en un aminoácido. Aunque estas variantes de SNP se muestran por separado, también pueden aparecer en cualquier combinación y en cualquiera de las variantes de transcrito numeradas anteriormente en las Figuras 2A y 2B.

VARIANTE	POSICIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO	VARIACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO	POSICIÓN DE AMINOÁCIDO	VARIACIÓN DE AMINOÁCIDO
273P4B7V.3	571	A/T	Variante silenciosa	
273P4B7V.4	608	A/G	172	R=>G
273P4B7V.5	1185	A/G	364	K=>R
273P4B7V.6	2759	A/G	889	I=>V
273P4B7V.7	3658	T/C	Variante silenciosa	
273P4B7V.8	3850	A/G	Variante silenciosa	

Figura 2D. El ADNc (SEC ID N°: 6) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 7) de 273P4B7 v.9. La metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 4-3324 incluyendo el codón de parada.

```

1   M N H V L L I M P T N L I N T W V K E
1   aaaATGAATCATGTGCTGCTGATCATGCCAACCAATCTTATTAACACTTGGGTAAAAGAA
20  F I K W T P G M G V K T P H G P S K D E
61  TTCATCAAGTGGACTCCAGGAATGGGAGTCAAAACCTTTCATGGTCTAGCAAGGATGAA
40  R T R N L N R I Q Q R N G V I I T T Y Q
121 CGGACCAGAAACCTCAATCGGATTGAGCAAAAGGAATGGTGTATTATCACTACATACCAA
60  M L I N N N Q Q L S S F R G Q E P V W D
181 ATGTTAATCAATAACTGGCAGCAACTTTCAAGCTTTAGGGGCCAAGAGTTTGTGTGGGAC
80  Y V I L D E A H K I K T S S T K S A I C
241 TATGTCATCCTCGATGAAGCACATAAAATAAAAACCTCATCTACTAAGTCAGCAATATGT
100 A R A I P A S N R L L L T G T P I Q N N
301 GCTCGTCTATTCTGCAAGTAATCGCCTCCTCCTCACAGGAACCCCAATCCAGAATAAT
120 L Q E L W S L F D F A C Q G S L L G T L
361 TTACAAGAACTATGGTCCCTATTGATTTTGCTTGTCAGGGTCCCTGCTGGGAACATTA
140 K T F K M E Y E N P I T R A R E K D A T
421 AAACTTTTAAGATGGAGTATGAAATCCTATTACTAGAGCAAGAGAGAAGGATGCTACC
160 P G E K A L G F K I S E N L M A I I K P
481 CCAGGAGAAAAAGCCTTGGGATTTAAATATCTGAAAACCTTAATGGCAATCATAAAACCC
180 Y F L R R T K E D V Q K K K S S N P E A
541 TATTTTCTCAGGAGGACTAAAGAAGACGTACAGAAGAAAAAGTCAAGCAACCCAGAGGCC
200 R L N E K N P D V D A I C E M P S L S R
601 AGACTTAATGAAAAGAATCCAGATGTTGATGCCATTTGTGAAATGCCTTCCCTTTCCAGG
220 K N D L I I W I R L V P L Q E E I Y R K
661 AAAAATGATTTAATTATTTGGATACGACTTGTGCCTTTACAAGAAGAAATATACAGGAAA
240 F V S L D H I K E L L M E T R S P L A E
721 TTTGTGCTTTTAGATCATATCAAGGAGTTGCTAATGGAGACGCGCTCACCTTTGCTGAG
260 L G V L K K L C D H P R L L S A R A C C
781 CTAGGTGTCTTAAGAAGCTGTGTGATCATCCTAGGCTGCTGTCTGCACGGGCTTGTGTG
280 L L N L G T F S A Q D G N E G E D S P D
841 TTGCTAAATCTTGGGACATTCTCTGCTCAAGATGGAAATGAGGGGAAGATTCCCCAGAT
300 V D H I D Q V T D D T L M E E S G K M I
901 GTGGACCATATTGATCAAGTAACGTATGACACATTGATGGAAGAATCTGGAAAAATGATA
320 F L M D L L K R L R D E G H Q T L V F S
961 TTCCTAATGGACCTACTTAAGAGGCTGCGAGATGAGGGACATCAAACTCTGGTGTTTTCT
340 Q S R Q I L N I I E R L L K N R H F K T
1021 CAATCGAGGCAAATTCTAAACATCATTTGAACGCCCTCTTAAAGAATAGGCACTTTAAGACA
360 L R I D G T V T H L L E R E K R I N L F
1081 TTGCGAATCGATGGGACAGTTACTCATCTTTTGGAACGAGAAAAAAGAATTAACCTATTC
380 Q Q N K D Y S V F L L T T Q V G G V G L

```

1141 CAGCAAAATAAGATTACTCTGTTTTCTGCTTACCCTCAAGTAGGTGGTGTGCGTTTAA
400 T L T A A T R V V I F D P S W N P A T D
1201 ACATTAAGTGCAGCACTAGAGTGGTCATTTTTGACCCTAGCTGGAATCCTGCAACTGTAT
420 A Q A V D R V Y R I G Q K E N V V V Y R
1261 GCTCAAGCTGTGGATAGAGTTTACCGAATTGGACAAAAAGAGAATGTTGTGGTTTATAGG
440 L I T C G T V E E K I Y R R Q V F K D S
1321 CTAATCACTTGTGGGACTGTAGAGGAAAAAATATACAGAAGACAGGTTTTCAAGGACTCA
460 L I R Q T T G E K K N P F R Y F S K Q B
1381 TTAATAAGACAACTACTGGTGAAAAAAGAACCCTTCCGATATTTTAGTAAACAAGAA
480 L R E L F T I E D L Q N S V T Q L Q L Q
1441 TTAAGAGAGCTCTTTACAATCGAGGATCTTCAGAAGCTCTGTAACCCAGCTGCAGCTTCAG
500 S L H A A Q R K S D I K L D E H I A Y L
1501 TCTTTGCATGCTGCTCAGAGGAAATCTGATATAAACTAGATGAACATATTGCCTACCTG
520 Q S L G I A G I S D H D L M Y T C D L S
1561 CAGTCTTTGGGGATAGCTCGGAATCTCAGACCATGATTGATGTACACATGTGATCTGTCT
540 V K E E L D V V E E S H Y I Q Q R V Q K
1621 GTTAHAGAAGAGCTTGATGTGGTAGAAGAATCTCACTATATTCAACAAAGGGTTCAGAAA
560 A Q F L V E F E S Q N K E F L M E Q Q R
1681 GCTCAATTCCTCGTTGAATTCGAGTCTCAAATAAAGAGTTCCTGATGGAACAACAAGA
580 T R N E G A W L R E P V F P S S T K K K
1741 ACTAGAAATGAGGGGGCCTGGCTAAGAGAACCTGTATTTCTTCTTCAACAAAGAAGAAA
600 C P K L N K P Q P Q P S P L L S T H H T
1801 TGCCCTAAATTGAATAAACCACAGCCTCAGCCTTCACCTCTTCTAAGTACTCATCATCT
620 Q E E D I S S K M A S V V I D D L P K E
1861 CAGGAAGAAGATATCAGTTCCAAAATGGCAAGTGTAGTCATTGATGATCTGCCCAAAGAG
640 G E K Q D L S S I K V N V T T L Q D G K
1921 GGTGAGRAACAAGATCTCTCCAGTATAAAGGTGAATGTTACCACCTTGCAAGATGGTAAA
660 G T G S A D S I A T L P K G F G S V E E
1981 GGTACAGGTAGTGTCTGACTCTATAGCTACTTTACCAAAGGGGTTTGGGAAGTGTAGAAGAA
680 L C T N S S L G M E K S F A T K N E A V
2041 CTTTGTACTAACTCTTCATTGGGAATGGAAAAAGCTTTGCAACTAAAAATGAAGCTGTA
700 Q K E T L Q E G P K Q E A L Q E D P L E
2101 CAAAAGAGACATTACAAGAGGGGGCCTAAGCAAGAGGCACTGCAAGAGGATCCTCTGGAA
720 S F N Y V L S K S T K A D I G P N L D Q
2161 AGTTTTAATTATGTACTTAGCAAATCAACCAAAGCTGATATTGGGCCAAATTTAGATCAA
740 L K D D E V L R E C N P W P I I S I T N
2221 CTAAGGATGATGAGGTTTTACGTCAATTGCAATCCTTGGGCCATTATTTCCATAACAAAT
760 E S Q N A E S N V S I I E I A D D L S A
2281 GAAAGTCAAAATGCAGAATCAAATGTATCCATTATTGAAATAGCTGATGACCTTTCAGCA
780 S H S A L Q D A Q A S E A K L E E E P S
2341 TCCCATAGTGCCTGCAAGGATGCTCAAGCAAGTGAGGCCAAGTTGGAAGAGGAACCTTCA
800 A S S P Q Y A C D F N L F L E D S A D N

2401 GCATCTTCACCACAGTATGCATGTGATTTCAATCTTTCTTGGAAAGACTCAGCAGACAAC
 820 R Q N F S S Q S L E H V E K E N S L C G
 2461 AGACAAAATTTTCCAGTCAGTCTTTAGAGCATGTTGAGAAAGAAAATAGCTTGTGTGGC
 840 S A P N S R A G F V H S K T C L S W E F
 2521 TCTGCACCTAATTCCAGAGCAGGGTTTGTGCATAGCAAAACATGTCTCAGTTGGGAGTTT
 860 S E K D D E P E E V V V K A K I R S K A
 2581 TCTGAGAAAGACGATGAACCAGAAGAAGTAGTAGTTAAAGCAAAAATCAGAAGTAAAGCT
 880 R R I V S D G E D E D D S F K D T S S I
 2641 AGAAGGATTGTTTCAGATGGCGAAGATGAAGATGATTCTTTTAAAGATACCTCAAGCATA
 900 N P F N T S L F Q P S S V K Q F D A S T
 2701 AATCCATTCAACACATCTCTCTTTCAATTCTCATCTGTGAAACAATTTGATGCTTCAACT
 920 P K N D I S P P G R F F S S Q I P S S V
 2761 CCCAAAAATGACATCAGTCCACCAGGAAGGTTCTTTTCATCTCAAATACCCAGTAGTGA
 940 N K S M N S R R S L A S R R S L I N M V
 2821 AATAAGTCTATGAACCTCTAGAAGATCTCTGGCTTCTAGGAGGTCTCTTATTAAATATGTT
 960 L D H V E D M E E R L D D S S E A K G P
 2881 TTAGACCAGTGGAGGACATGGAGGAAAGACTTGACGACAGCAGTGAAGCAAAGGGTCTCT
 980 E D Y P E E G V E E S S G E A S K Y T E
 2941 GAAGATTATCCAGAAGAAGGGGTGGAGGAAAGCAGTGGCGAAGCCTCCAAGTATACAGAA
 1000 E D P S G E T L S S E N K S S W L M T S
 3001 GAGGATCCTTCCGGAGAAACACTGTCTTCAGAAAACAAGTCCAGCTGGTTAATGACGTCT
 1020 K P S A L A Q E T S L G A P E P L S G E
 3061 AAGCCTAGTGTCTAGCTCAAGAGACCTCTCTTGGTGCCCTGAGCCTTTGTCTGGTGAA
 1040 Q L V G S P Q D K A A E A T N D Y E T L
 3121 CAGTTGGTTGGTTCCCCCAGGATAAGGCGGCAGAGGCTACAAATGACTATGAGACTCTT
 1060 V K R G K E L K E C G K I Q E A L N C L
 3181 GTAAAGCGTGGAAAAGAACTAAAAGAGTGTGGAAAAATCCAGGAGGCCCTAAACTGCTTA
 1080 V K A L D I K S A D P E V M L L T L S L
 3241 GTTAAAGCGCTTGACATAAAAAGTGCAGATCCTGAAGTTATGCTCTGACTTTAAGTTTG
 1100 Y K Q L N N N *
 3301 TATAAGCAACTTAATAACAATTGagaatgtaacctgtttattgtattttaagtgaact
 3361 gaatatgaggggaatttttgttcccataattggattctttgggaacatgaagcattcaggc
 3421 ttaaggcaagaagatctcaaaaagcaacttctgcccctgcaacgccccccactccatagt
 3481 ctgggtattctgagcactagcttaatatcttctcacttgaatattcttatatttaggcatt
 3541 attctataaatttaactgtgtgtgttcttggaaagttttgtaaaattattctgggtcattc
 3601 ttaattttactctgaaagtgtatcatctttgtatataacagttcagataagaaaattaaag
 3661 ttactttttctc

Figura 2E El ADNc (SEC ID N°: 8) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 9) de 273P4B7v.10. La metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 688-1947 incluyendo el codón de parada.

1 tcattaataagacaaaactactggtgaaaaaagaaccctttccgatatttttagtaaacaa
 61 gaattaagagagctctttacaatcgaggatcttcagaactctgtaaccagctgcagcctt
 121 cagtctttgcatgctgctcagaggaaatctgatataaaactagatgaacatattgcctac
 181 ctgcagtcctttgggatagctggaatctcagaccatgatttgatgtacacatgtgatctg
 241 tctgttaaagaagagcttgatgtggtagaagaatctcactatattcaacaaagggttcag
 301 aaagctcaattcctcggtgaattcgagtctcaaaataaagagttcctgatggaacaacaa
 361 agaactagaaatgagggggcctggctaagagaaacctgtatttccttcttcaacaaagaag
 421 aaatgccctaaattgaataaaccacagcctcagccttcacctcttctaagtactcatcat
 481 actcaggaagaagatatacagttccaaaatggcaagtgtagtcattgatgatctgccc aaa
 541 gaggggtgagaaacaagatctctccagtataaagggtgaatgttaccaccttgcaagatggg
 601 taagggtacaggtagtgtgctgactctataactactttaccaaaggggttggaggtgtagaa
 1 M E K S F A T K N E A
 661 gaactttgtactaactcttcattgggaATGGAAAAAGCTTTGCAACTAAAAATGAAGCT
 12 V Q K E T L Q E G P K Q E A L Q E D P L
 721 GTACAAAAGAGACATTACAAGAGGGGCTAAGCAGGAGGCACTGCAAGAGGATCCTCTG
 32 E S F N Y V L S K S T K A D I G P N L D
 781 GAAAGTTTTAATTATGTACTTAGCAAATCAACCAAAGCTGATATTGGGCCAAATTTAGAT
 52 Q L K D D E I L R H C N P W P I I S I T
 841 CAACTAAAGGATGATGAGATTTTACGTCATTGCAATCCTTGGCCCATTATTTCCATAACA
 72 N E S Q N A E S N V S I I E I A D D L S
 901 AATGAAAGTCAAAATGCAGAATCAATGTATCCATTATTGAAATAGCTGATGACCTTTCA
 92 A S H S A L Q D A Q A S E A K L E E E P
 961 GCATCCCATAGTGCCTGCAAGGATGCTCAAGCAAGTGAGGCCAAGTTGGAAGAGGAACCT
 112 S A S S P Q Y A C D F N L F L E D S A D
 1021 TCAGCATCTTCACCACAGTATGCATGTGATTTCATCTTTTCTTGGGAAGACTCAGCAGAC
 132 N R Q N F S S Q S L E H V E K E N S L C
 1081 AACAGACAAAATTTTCCAGTCAGTCTTTAGAGCATGTTGAGAAAGAAAATAGCTTGTGT
 152 G S A P N S K A G F V H S K T C L S W E
 1141 GGCTCTGCACCTAATTCCAAGCAGGGTTTGTGCATAGCAAAACATGTCTCAGTTGGGAG
 172 F S E K D D B P E E V V V K A K I R S K
 1201 TTTTCTGAGAAAGACGATGAACCAGAAGAAGTAGTAGTTAAAGCAAAAATCAGAAGTAAA
 192 A R R I V S D G E D E D D S F K D T S S
 1261 GCTAGAAGGATTGTTTCAGATGGCGAAGATGAAGATGATTCTTTTAAAGATACCTCAAGC
 212 I N P F N T S L F Q F S S V K Q F D A S
 1321 ATAAATCCATTCAACACATCTCTCTTTCAATTCTCATCTGTGAAACAATTTGATGCTTCA
 232 T P K N D I S P P G R F F S S Q I P S S
 1381 ACTCCCAAAAATGACATCAGTCCACCAGGAAGGTTCTTTTCATCTCAAAATACCCAGTAGT
 252 V N K S M N S R R S L A S R R S L I N M
 1441 GTAAATAAGTCTATGAACTCTAGAAGATCTCTGGCTTCTAGGAGGTCTCTTATTAATATG
 272 V L D H V E D M E E R L D D S S E A K G
 1501 GTTTTAGACCACGTGGAGGACATGGAGGAAAGACTTGACGACAGCAGTGAAGCAAAGGGT
 292 P E D Y P E E G V E E S S G E A S K Y T

1561 CCTGAAGATTATCCAGAAGAAGGGGTGGAGGAAAGCAGTGGCGAAGCCTCCAAGTATACA
 312 E E D P S G E T L S S E N K S S W L M T
 1621 GAAGAGGATCCTTCCGGAGAAACACTGTCTTCAGAAAACAAGTCCAGCTGGTTAATGACG
 332 S K P S A L A Q E T S L G A P E P L S G
 1681 TCTAAGCCTAGTGCTCTAGCTCAAGAGACCTCTCTTGGTGCCCTGAGCCTTTGTCTGGT
 352 E Q L V G S P Q D K A A E A T N D Y E T
 1741 GAACAGTTGGTTGGTTCTCCCCAGGATAAGGCGGCAGAGGCTACAAATGACTATGAGACT
 372 L V K R G K E L K E C G K I Q B A L N C
 1801 CTTGTAAAGCGTGGAAAAGAACTAAAAGAGTGTGGAAAATCCAGGAGGCCCTAAACTGC
 392 L V K A L D I K S A D P E V M L L T L S
 1861 TTAGTTAAAGCGCTTGACATAAAAGTGCAGATCCTGAAGTTATGCTCTTGACTTTAAGT
 412 L Y K Q L N N N * :
 1921 TTGTATAAGCAACTTAATAACAAATGAGaatgtaacctgtttattgtatttttaagttaa
 1981 actgaatatgaggggaatttttgttcccataatttgattctttgggaacatgaagcattca
 2041 ggcttaaggcaagaagatctcaaaaagcaacttctgccctgcaacgccccccactccat
 2101 agtctggtattctgagcactagcttaataatttcttcacttgaatattctttataattttagg
 2161 catattctataaaatttaactgtgtgttttcttggaaagttttgtaaaattattctggtca
 2221 ttcttaattttactctgaaagtgatcatcttctgtatataacagttcagataagaaaatta
 2281 aagttacttttctcaaaaaaaaaaaaaaaaaa

Figura 2F. El ADNc (SEC ID N°: 10) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 11) de 273P4B7v.11. La metionina de partida está subrayada. La fase abierta de lectura se extiende desde el ácido nucleico 114-1373 incluyendo el codón de parada.

1 ggcacgaggccaccttgcaagatggtaaagggtacaggtagtgtgactctatagctactt
 1 M E K
 61 taccaaaggggtttggaagtgtagaagaactttgtactaactcttcattgggaATGGAAA
 4 S F A T K N E A V Q K E T L Q E G P K Q
 121 AAAGCTTTGCAACTAAAAATGAAGCTGTACAAAAAGAGACATTACAAGAGGGGCTTAAGC
 24 E A L Q E D P L E S F N Y V L S K S T K
 181 AAGAGGCACTGCAAGAGGATCCTCTGGAAAGTTTAAATTATGTACTTAGCAAATCAACCA
 44 A D I G P N L D Q L K D D E I L R H C N
 241 AAGCTGATATTGGGCCAAATTTAGATCAACTAAAGGATGATGAGATTTTACGTCATTGCA
 64 P W P I I S I T N E S Q N A E S N V S I
 301 ATCCTTGGGCCATTATTTCCATAACAAATGAAAGTCAAATGCAGAATCAAATGTATCCA
 84 I E I A D D L S A S H S A L Q D A Q A S
 361 TTATTGAATAGCTGATGACCTTTCAGCATCCCATAGTGCCTGCAGGATGCTCAAGCAA
 104 E A K L E E E P S A S S P Q Y A C D F N
 421 GTGAGGCCAAGTTGGAAGAGGAACCTTCAGCATCTTCACCACAGTATGCATGTGATTTC
 124 L F L E D S A D N R Q N F S S Q S L E H
 481 ATCTTTTCTTGGAAAGACTCAGCAGACAACAGACAAAATTTTCCAGTCAGTCTTTAGAGC
 144 V E K E N S L C G S A P N S R A G F V H
 541 ATGTTGAGAAAGAAAATAGCTTGTGTGGCTCTGCACCTAATTCCAGAGCAGGGTTTGTGC
 164 S K T C L S W E F S E K D D B P E E V V

601 ATAGCAAAACATGTCTCAGTTGGGAGTTTTCTGAGAAAGACGATGAACCAGAAGAAGTAG
 184 V K A K Í R S K A R R I V S D G E D E D
 661 TAGTTAAAGCAAAAATCAGAAGTAAAGCTAGAAGGATTGTTTCAGATGGCGAAGATGAAG
 204 D S F K D T S S I N P F N T S L F Q F S
 721 ATGATTCTTTTAAAGATACCTCAAGCATAAATCCATTCAACACATCTCTCTTTCAATTCT
 224 S V K Q F D A S T P K N D I S P P G R F
 781 CATCTGTGAAACAATTTGATGCTTCAACTCCCAAAAATGACATCAGTCCACCAGGAAGGT
 244 F S S Q I P S S V N K S M N S R R S L A
 841 TCTTTTCATCTCAAATACCCAGTAGTGTAATAAGTCTATGAACTCTAGAAGATCTCTGG
 264 S R R S L I N M V L D H V E D M E E R L
 901 CTTCTAGGAGGTCTCTTATTAATATGGTTTTAGACCACGTGGAGGACATGGAGGAAAGAC
 284 D D S S E A K G P E D Y P E E G V E E S
 961 TTGACGACAGCAGTGAAGCAAAGGGTCTTGAAGATTATCCAGAAGAAGGGGTGGAGGAAA
 304 S G E A S K Y T E E D P S G E T L S S E
 1021 GCAGTGGCGAAGCCTCCAAGTATACAGAAGAGGATCCTTCCGGAGAAACACTGTCTTCAG
 324 N K S S W L M T S K P S A L A Q E T S L
 1081 AAAACAAGTCCAGCTGGTTAATGACGTCTAAGCCTAGTGCTCTAGCTCAAGAGACCTCTC
 344 G A P E P L S G E Q L V G S P Q D K A A
 1141 TTGGTGCCCTGAGCCTTTGTCTGGTGAACAGTTGGTTGGTTCTCCCCAGGATAAGGCGG
 364 E A T N D Y E T L V K R G K E L K E C G
 1201 CAGAGGCTACAAATGACTATGAGACTCTTGTAAAGCGTGGAAAAGAACTAAAAGAGTGTG
 384 K I Q E A L N C L V K A L D I K S A D P
 1261 GAAAAATCCAGGAGGCCCTAAACTGCTTAGTTAAAGCGCTTGACATAAAAAGTGCAGATC
 404 E V M L L T L S L Y K Q L N N N *
 1321 CTGAAGTTATGCTCTTGACTTTAAGTTTGTATAAGCAACTTAATAACAATTGAgaatgta
 1381 acctgtttattgtatttttaaagtgaactgaatatgaggggaatttttgttcccataattg
 1441 gattcttttgggaacatgaagcattcaggcttaaggcaagaagatctcaaaaagcaactt
 1501 ctgccctgcaacgccccccactccatagtctggtattctgagcactagcttaatatcttct
 1561 tcacttgaatatattcttatatttttaggcataattctataaatttaactgtgttgttcttgg
 1621 aaagttttgtaaaattattctggtcattcttaattttactctgaaagtgatcatctttgt
 1681 atataacagttcagataagaaaattaaagttacttttctc

Figura 3:

Figura 3A. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.1 (SEC ID N°: 12). La proteína 273P4B7 v.1 tiene 1250 aminoácidos.

```

1 MEASRRFPEA EALSPEQAAH YLRYVKEAKE ATKNGDLEEA PKLFNLAKDI FPNEKVLRSI
61 QKIQEALEEL AEQGDDEFTD VCNSGLLLYR ELHNQLFEHQ KEGIAFLYSL YRDGRKGIL
121 ADDMGLGKTV QIIAFLSGMF DASLVNHVLL IMPTNLINTW VKEFIKWTPG MRVRTFHGPS
181 KDERTRNLR IQQRNGVIIT TYQMLINWQ QLSSFRGQEF VWDYVILDEA HKIKTSSTKS
241 AICARAIPAS NRLLLTGTPI QNNLQELWSL FDFACQGSLL GTLKTFKMEY ENPITRAREK
301 DATPGEKALG FKISENLMAI IKPYFLRRTK EDVQKKKSSN PEARLNEKNP DVDAICEMPS
361 LSRKNDLIW IRLVPLQEEI YRKFSVLDHI KELLMETRSP LAELGVLLKL CDHPRLLSAR
421 ACCLLNLGTF SAQDNEGED SPDVDHIDQV TDDTLMEESG KMIPLMDLLK RLRDEGHQTL
481 VFSQSRQILN IIERLLKNRH FKTLRIDGTV THLLEREKRI NLPQONKDYS VFLLTQVGG
541 VGLTLTAATR VVIFDPSWNP ATDAQAVDRV YRIGQKENVV VYRLITCGTV EEKIYRQVF
601 KDSLIRQTTG EKRNPFRYFS KQELRELFIT EDLQNSVTQL QLQSLHAAQR KSDIKLDEHI
661 AYLQSLGIAG ISDHDLMYTC DLSVKEELDV VEESHYIQR VQKAQFLVEF ESQNKFLME
721 QQRTNEGAW LREPVFPST KKKCPKLNKP QPQPSPLLST HHTQEEDISS KMASVVIDDL
781 PKEGEKQDLS SIKVNTTLQ DGKGTGSADS IATLPKGFPS VEELCTNSSL GMEKSFATKN
841 EAVQKETLQE GPKQEQED PLESFNYVLS KSTKADIOPN LDQLKDEIL RHCNPWPIIS
901 ITNESQNAES NVSIIIEIADD LSASHSALQD AQASEAKLEE EPSASSPOYA CDFNLFLEDS
961 ADNRQNFSSQ SLEHVEKENS LCGSAPNSRA GFVHSKTCLS WFPSEKDEEP EEVVVKAKIR
1021 SKARRIVSDG EDEDDSFKDT SSINPFNTSL PQFSSVKQPD ASTPKNDISP PGRFFSSQIP
1081 SSVNKSMSNR RSLASRRSLI NMVLDHVEDM EERLDDSEA KGPEDYPEEG VEESGGEASK
1141 YTEEDPSGET LSSENKSSWL MTSKPSAAQ ETSLGAPPEL SGEQLVGSPQ DKAARTNDY
1201 ETLVKRGKEL KECGKIQEAL NCLVKALDIK SADPEVMLIT LSLYKQLNNN

```

Figura 3B. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v2 (SEC ID N°: 13). La proteína 273P4B7v.2 tiene 1127 aminoácidos

```

1 MGLGKTVQII AFLSGMFDAS LVNHVLLIMP TNLINTWVKE FIKWTPGM RV KTFHGPKSDE
61 RTRNLNRIQQ RNVVIITTYQ MLINNWOQLS SFRGQEFVWD YVILDEAHKI KTSSTKSAIC
121 ARAIPASNRL LLTGTFIQNN LOELWSLFD F ACQGSLLGTL KTFKMEYENP ITRAREKDAT
181 PGEKALGFPI SENLMAIIP YFLRRTKEDV QKKKSSNPEA RLNEKNPDVD AICEMPSLSR
241 KNDLIWIRL VPLQEEIYRK FVSLDHIREL LMETRSP LAE LGVLKLLCDH PRLLSARACC
301 LLNLGTFPSAQ DNEGEDSPD VDHDIDQVTD TLMEESEKMI FLMDLLKRLR DEGHQTLVFS
361 QSRQILNIE RLLKNRHFKT LRIDGTVTHL LEREKRLNF QONKDYSVFL LTTQVGGVGL
421 TLTAATRVVI FDPSPNPATD AQAVDRVYRI GQKENVVVYR LITCGTVEEK IYRRQVFKDS
481 LIRQTIGEKK NPFYFSKQE LRELFTIEDL QNSVTQLQLQ SLHAAQRKSD IKLDEHIAYL
541 QSLGIAGISD HDLMYTCDS VKEELDVVEE SHYIQRVQK AQFLVEFESQ NKEFLMEQQR
601 TRNEGAWLRE PVFPSSTKK CPKLNKPQ PQ PPLLSTHHT QEEDISSKMA SVVIDDLPE
661 GEKQDLSSIK VNVTTLDGK GTGSADSIAT LPKGFPSVEE LCTNSSLGME KSFATKNEAV
721 QKETLQEGPK QEQALQEDPLE SFNYVLSKST KADIGPNLDQ LKDEILRHC NPWPIISITN
781 ESQNAESNVS IIEIADDLSA SHSALQDAQA SEAKLEEPS ASSPOYACDF NLFLEDSADN
841 RQNFSSQSLE HVEKENS LCG SAPNSRAGFV HSKTCLSWEF SEKDEPEEV VVKAKIRSKA

```

```

901 RRIVSDGEDE DDSFKDTSSI NPFNTSLFQF SSVKQFDAST PKNDISPPGR PFSSQIPSSV
961 NKSMNSRRSL ASRRSLINMV LDHVEDMEER LDDSSSEARGP EDYPEEGVEE SSGEASKYTE
1021 EDPSGETLSS ENKSSWLMTS KPSALAQETS LGAPEPLSGE QLVGSPQDKA AEATNDYETL
1081 VKRGKELKEC GKIQEALNCL VKALDIKSAD PEVMLLTLSL YKQLNNN

```

Figura 3C. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.4 (SEC ID N°: 14). La proteína 273P4B7 v.4 tiene 1250 aminoácidos

```

1 MEASRRFPEA EALSPEQAAH YLRYVKEAKE ATKNGDLEEA FKLFLNLAKEI FPNEKVLRSI
61 QKIQEALEEL AEQGDDEFTD VCNSGLLLYR ELHNQLFEHQ KEGIAFLYSL YRDGRKGGIL
121 ADDMGLGKTV QIIAFLSGMF DASLVNHVLL IMPTNLINTW VKEFIKWTPG MGVKTFHGGS
181 KDERTRNLNR IQQRNGVIIT TYQMLINNWQ QLSSFRGQEF VWDYVILDEA HKIKTSSTKS
241 AICARAIPAS NRLLLTGTPI QNNLQELWSL PDFACQGSLL GTLKTFKMEY ENPITRAREK
301 DATPGEKALG FKISENLMAI IKPYFLRRTK EDVQKKKSSN PEARLNEKNP DVDICEMPS
361 LSRKNDLIW IRLVPLQEBI YRKPVSLDHI KELLMETRSP LAELGVLLKL CDHPRLLSAR
421 ACCLNLGTF SAQDNEGED SPDVDHIDQV TDDTLMEESG KMIFLMDLLK RLRDEGHQTL
481 VFSQSRQILN IIERLLKNRH FKTLRIDGTV THLLEREKRI NLFQQNKDYS VFLLTTQVGG
541 VGLTLTAATR VVIFDPSWNP ATDAQAVDRV YRIGQKENVV VYRLITCGTV EEKIYRQVF
601 KDSLIRQTTG EKKNPFYFYS KQELRELFIT EDLQNSVTQL QLQSLHAAQR KSDIKLDEHI
661 AYLQSLGIAG ISDRDLMYTC DLSVKEELDQV VEESHYIQQR VQKAQFLVRF ESQNKEFYLM
721 QQRTRNEGAW LREPVPFSSST KKKCPKLNKP QPQPSPLLST HHTQEEEDISS KMASVVIDDL
781 PKEGEKQDLS SIKVNVITLQ DGKGTGSADS IATLPKGPGS VEELCTNSSL GMEKSFATKN
841 EAVQKETLQE GPKQBALQED PLESFNLYLS KSTKADIGPN LDQLKDEIL RHCNPWPIIS
901 ITNESQNAES NVSIEIADDD LSASHSALQD AQASEAKLEE EPSASSPQYA CDFNLFLSDS
961 ADNRQNFSSQ SLEHVEKENS LCGSAPNSRA GFVHSKTCLS WEPSEKDEEP EEVVVKAKIR
1021 SKARRIVSDG EDEDDSPKDT SSINPFNTSL PQFSSVKQFD ASTPKNDISP PGRPFSSQIP
1081 SSVNKSMSNR RSLASRRSLI NMVLHDHVEDM EERLDDSSBA KGPEDYPEEG VEESSGEASK
1141 YTEEDPSGET LSENKSSWL MTSKPSALAQ ETSLGAPEPL SGBQLVGSPQ DKAAEATNDY
1201 ETLVKRGKEL KECGKIQEAL NCLVKALDIK SADPEVMLLT LSLYKQLNNN

```

Figura 3D. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.5 (SEC ID N°: 15). La proteína 273P4B7 v.5 tiene 1250 aminoácidos

```

1 MEASRRFPEA EALSPEQAAH YLRYVKEAKE ATKNGDLEEA FKLFLNLAKEI FPNEKVLRSI
61 QKIQEALEEL AEQGDDEFTD VCNSGLLLYR ELHNQLFEHQ KEGIAFLYSL YRDGRKGGIL
121 ADDMGLGKTV QIIAFLSGMF DASLVNHVLL IMPTNLINTW VKEFIKWTPG MRVKTFFHGGS
181 KDERTRNLNR IQQRNGVIIT TYQMLINNWQ QLSSFRGQEF VWDYVILDEA HKIKTSSTKS
241 AICARAIPAS NRLLLTGTPI QNNLQELWSL PDFACQGSLL GTLKTFKMEY ENPITRAREK
301 DATPGEKALG FKISENLMAI IKPYFLRRTK EDVQKKKSSN PEARLNEKNP DVDICEMPS
361 LSRKNDLIW IRLVPLQEBI YRKPVSLDHI KELLMETRSP LAELGVLLKL CDHPRLLSAR
421 ACCLNLGTF SAQDNEGED SPDVDHIDQV TDDTLMEESG KMIFLMDLLK RLRDEGHQTL
481 VFSQSRQILN IIERLLKNRH FKTLRIDGTV THLLEREKRI NLFQQNKDYS VFLLTTQVGG
541 VGLTLTAATR VVIFDPSWNP ATDAQAVDRV YRIGQKENVV VYRLITCGTV EEKIYRQVF
601 KDSLIRQTTG EKKNPFYFYS KQELRELFIT EDLQNSVTQL QLQSLHAAQR KSDIKLDEHI

```

```

661 AYLQSLGIAG ISDHDLMYTC DLSVKEELDV VEESHYIQOR VQKAQFLVEF ESQNKFLME
721 QQRTRNEGAW LREPVPFSST KKKCPKLNKP QPQPSPLLST HHTQEEDISS KMASVVIDDL
781 PKEGEKQDLS SIKVNVTTLO DGKGTGSADS IATLPKGFGS VEELCTNSSL GMEKSFATKN
841 EAVQKETLQE GPKQEALQED PLESFNYVLS KSTKADIGPN LDQLKDDEIL RHCNPWPIIS
901 ITNESQNAES NVSIIEIADD LSASHSALQD AQASEAKLEE EPSASSPQYA CDFNLFLEDS
961 ADNRRQNFSSQ SLEHVEKENS LCGSAPNSRA GFVHSTKCLS WEFSEKDDPE EEVVVKAKIR
1021 SKARRIVSDG EDEDDSPKDT SSINPFNTSL FQFSSVKQFD ASTPKNDISP PGRFPSSQIP
1081 SSVNKSMSNR RSLASRRSLI NMVLDHVEDM EERLDDSSSEA KGPEDYPEBG VEESGGEASK
1141 YTEEDPSGET LSSSENKSSWL MTSKPSALAQ ETSLGAPPEL SGEQLVGSPQ DKAABATNDY
1201 ETLVKRGKEL KECGKIQBAL NCLVKALDIK SADPEVMLLT LSLYQQLNNN

```

Figura 3E. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.6 (SEC ID N°: 16). La proteína 273P4B7 v.6 tiene 1250 aminoácidos

```

1 MEASRRFPEA EALSPEQAAH YLRYVKEAKE ATKMGDLERA FKLNLAKOI FPNEKVLRSI
61 QKIQEALBEL AEQGDDEFTD VCNSGLLLYR ELHNQLPEHQ KEGIAFLYSL YRDGRKGGIL
121 ADDMGLGKTV QIIAFLSGMF DASLVNHVLL IMPTNLINTW VKEFIKWTPG MRVKTTFHGPS
181 KDERTRNLNR IQQRNGVIIT TYQMLINWQ QLSSFRGQEF VWDYVILDEA HKIKTSSTKS
241 AICARAIPAS NRLLLTGTPI QNHLQELWSL FDFACQGSLL GTLKTFFMEY ENPITRAREK
301 DATPGEKALG FKISENLMAI IKPYFLRRTK EDVQKKKSSN PEARLNEKNP DVDICEMPS
361 LSRKNDLIW IRLVPLQEEI YRKFSLDHI KELLMETRSP LAELGVLLKL CDHPRLLSAR
421 ACCLLNLGTF SAQDGNEDGD SPDVDHIDQV TDDTLMEESG KNIFLMDLLK RLRDEGHQTL
481 VFSQSRQILN IIERLLKNRH FKTLRIDGTV THLLEREKRI NLFQKNKDYS VFLLTQVGG
541 VGLTLTAATR VVIFDPSWNP ATDAQAVDRV YRIGQKENVV VYRLITCGTV EEKIYRQVF
601 KDSLRQTTG EKKNPFRYFS QBELRELFTI EDLQNSVTQL QLQSLHAAQR KSDIKLDEHI
661 AYLQSLGIAG ISDHDLMYTC DLSVKEELDV VEESHYIQOR VQKAQFLVEF ESQNKFLME
721 QQRTRNEGAW LREPVPFSST KKKCPKLNKP QPQPSPLLST HHTQEEDISS KMASVVIDDL
781 PKEGEKQDLS SIKVNVTTLO DGKGTGSADS IATLPKGFGS VEELCTNSSL GMEKSFATKN
841 EAVQKETLQE GPKQEALQED PLESFNYVLS KSTKADIGPN LDQLKDDEVL RHCNPWPIIS
901 ITNESQNAES NVSIIEIADD LSASHSALQD AQASEAKLEE EPSASSPQYA CDFNLFLEDS
961 ADNRRQNFSSQ SLEHVEKENS LCGSAPNSRA GFVHSTKCLS WEFSEKDDPE EEVVVKAKIR
1021 SKARRIVSDG EDEDDSPKDT SSINPFNTSL FQFSSVKQFD ASTPKNDISP PGRFPSSQIP
1081 SSVNKSMSNR RSLASRRSLI NMVLDHVEDM EERLDDSSSEA KGPEDYPEBG VEESGGEASK
1141 YTEEDPSGET LSSSENKSSWL MTSKPSALAQ ETSLGAPPEL SGEQLVGSPQ DKAABATNDY
1201 ETLVKRGKEL KECGKIQBAL NCLVKALDIK SADPEVMLLT LSLYQQLNNN

```

Figura 3F. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.9 (SEC ID N°: 17). La proteína 273P4B7 v.9 tiene 1106 aminoácidos.

```

1 MNHVLLIMPT NLINTWKEF IKWTPGMGVK TFHGPKSKDER TRNLNRIOQR NGVIITTYQM
61 LINNWQLSS FRGQEFVWDY VILDEAHKIK TSSTKSAICA RAIPASNRLL LTGTPIQNNL
121 QELWSLFDFA CQGSLLGLTK TFKMEYENPI TRAREKDTP GEKALGFKIS ENLMAIIPY
181 FLRRTKEDVQ KKKSSNPEAR LNEKNPDVDA ICEMPSLSRK NDLIITWIRLV PLQEEIYRKF
241 VSLDHIKELL METRSPLAEL GVLKLLCDHP RLISARACCL LNLGTFSAQD GNEGEDSPDV

```

301 DHIDQVTTDDT LMEESGKMIF LMDLLKRLRD EGHQTLVFSQ SRQILNIER LLKNRHFKTL
 361 RIDGTVTHLL EREKRINLFQ QNKDYSVFLI TTQVGGVGLT LTAATRVVIF DPSWNPATDA
 421 QAVDRVYRIG QKENVVVYRL ITCGTVEEKI YRRQVFKDSL IRQTTGEKKN PFRYFSKQEL
 481 RELFTIEDLQ NSVTQLQLQS LHAAQRKSDI KLDEHIAYLQ SLGIAGISDH DLMYTCDLVS
 541 KEELDVVEES HYIQQRVQKA QFLVEFESQN KEFLMEQORT RNEGAWLREP VFPSSTKCKC
 601 PKLNKPQPQP SPLSTHTQ EEDISSKMAS VVIDDLPEKG EKQDLSSIKV NVTTLQDGKG
 661 TGSADSIATL PKGFGSVEEL CTNSSLGMEK SFATKNEAVQ KETLQEGPKQ EALQEDPLES
 721 FNYVLSKSTK ADIGPNLDQL KDDEVLRHCN PWPIISITNE SQNAESNVSI IEIADDLAS
 781 HSAEQDAQAS EAKLEEPSA SSPQYACDFN LFLEDSADNR QNFSSQSLEH VEKENSCLGS
 841 APNSRAGFVH SKTCLSWFES EKDEPEEVV VKAKIRSKAR RIVSDGEDED DSFKDTSSIN
 901 PFNTSLFQFS SVKQFDASTP KNDISPPGRF FSSQIPSSVN KSMNSRRSLA SRRSLINMVL
 961 DHVEDMEERL DDSSEAKGPE DYPEEGVEES SGEASKYTEE DPSGETLSSE NKSSWLMTSK
 1021 PSALAQETSL GAPEPLSGEQ LVGSPQDKAA EATNDYETLV KRGKELKECG KIQEALNCLV
 1081 KALDIKSADP EVMLLTSLY KQLNNN

Figura 3G. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.10 (SEC ID N°: 18). La proteína 273P4B7 v.10 tiene 419 aminoácidos.

1 MEKSFATKNE AVQKETLQEG PKQEQALQEDP LESFNYVLSK STKADIGPNL DQLKDDEILR
 61 HCNPWPIISI TNESQNAESN VSIIEIADDL SASHSALQDA QASEAKLEEE PSASSPQYAC
 121 DFNLFLEDSA DNRQNFSSQS LEHVEKENSL CGSAPNSKAG FVHSKTCLSW EFSEKDEPE
 181 EVVVKAKIRS KARRIVSDGE DEDDSFKDTS SINPFNTSLF QFSSVKQFDA STPKNDISPP
 241 GRFFSSQIPS SVNKSMSRR SLASRRSLIN MVLHDVEDME ERLDDSSSEAK GPEDYPEEGV
 301 EESSGEASKY TEEDPSGETL SSENKSSWLM TSKPSALAE TSLGAPEPLS GEQLVGSPQD
 361 KAAEATNDYE TLVKRGKELK ECGKIQEALN CLVKALDIKS ADPEVMLLT SLYKQLNNN

Figura 3H. Secuencia de aminoácidos de 273P4B7 v.11 (SEC ID N°: 19). La proteína 273P4B7v.11 tiene 419 aminoácidos

1 MEKSFATKNE AVQKETLQEG PKQEQALQEDP LESFNYVLSK STKADIGPNL DQLKDDEILR
 61 HCNPWPIISI TNESQNAESN VSIIEIADDL SASHSALQDA QASEAKLEEE PSASSPQYAC
 121 DFNLFLEDSA DNRQNFSSQS LEHVEKENSL CGSAPNSRAG FVHSKTCLSW EFSEKDEPE
 181 EVVVKAKIRS KARRIVSDGE DEDDSFKDTS SINPFNTSLF QFSSVKQFDA STPKNDISPP
 241 GRFFSSQIPS SVNKSMSRR SLASRRSLIN MVLHDVEDME ERLDDSSSEAK GPEDYPEEGV
 301 EESSGEASKY TEEDPSGETL SSENKSSWLM TSKPSALAE TSLGAPEPLS GEQLVGSPQD
 361 KAAEATNDYE TLVKRGKELK ECGKIQEALN CLVKALDIKS ADPEVMLLT SLYKQLNNN

Figura 4: Alineamiento de 273P4B7 con homólogos conocidos

Figura 4A) Alineamiento de 273P4B7(SEC ID N°: 20) con proteína humana no nombrada (gi|22760345) (SEC ID N°: 21) Identidades = 1103/1106 (99%), Positivos = 1105/1106(99%)

Consulta:	145	VNHVLLIMPTNLINTWVKEFIKWTPGMVKT FHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIITTYQM	204
Objeto:	1	MNHVLLIMPTNLINTWVKEFIKWTPGMVKT FHGPSKDERTRNLNRIQQRNGVIITTYQM	60
Consulta:	205	LINNWOQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKSAICARAI PASNRLLLTGTPIQNNL	264
Objeto:	61	LINNWOQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKSAICARAI PASNRLLLTGTPIQNNL	120
Consulta:	265	QELWSLDFACQGSLLGTLKTFKMEYENPITRAREKDATPGEKALGFKISENLMIAIKPY	324
Objeto:	121	QELWSLDFACQGSLLGTLKTFKMEYENPITRAREKDATPGEKALGFKISENLMIAIKPY	180
Consulta:	325	FLRRTKEDVQKKKSSNPEARLNEKNPDVDAICEMPSLSRKNDLI IWIRLVPLQEEIYRKF	384
Objeto:	181	FLRRTKEDVQKKKSSNPEARLNEKNPDVDAICEMPSLSRKNDLI IWIRLVPLQEEIYRKF	240
Consulta:	385	VSLDHIKELLMETRSPLAELGVLLKCLDHPRLLSARACCLNLGTFSAQDGNEDGSDPV	444
Objeto:	241	VSLDHIKELLMETRSPLAELGVLLKCLDHPRLLSARACCLNLGTFSAQDGNEDGSDPV	300
Consulta:	445	DHIDQVTDITLMEESGKMI FLMDLLKRLRDEGHQTLVFSQSRQILNIIERLLKNRHFKTL	504
Objeto:	301	DHIDQVTDITLMEESGKMI FLMDLLKRLRDEGHQTLVFSQSRQILNIIERLLKNRHFKTL	360
Consulta:	505	RIDGTVTHLLEREKRINLFQONKDYSVFLLTTQVGGVGLTLTAATRVVIFDPSWNPATDA	564
Objeto:	361	RIDGTVTHLLEREKRINLFQONKDYSVFLLTTQVGGVGLTLTAATRVVIFDPSWNPATDA	420
Consulta:	565	QAVDRVYRIGQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVFKDSLIRQTTEGKKNPFYFSKQEL	624
Objeto:	421	QAVDRVYRIGQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVFKDSLIRQTTEGKKNPFYFSKQEL	480
Consulta:	625	RELFTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQRKSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISDHDLMYTCDSLVS	684
Objeto:	481	RELFTIEDLQNSVTQLQLQSLHAAQRKSDIKLDEHIAYLQSLGIAGISDHDLMYTCDSLVS	540
Consulta:	685	KEELDVEESHYIQQRVQKAQFLVEFESQNKFLMEQQQTRNEGAWLREPVPFSSTKKKC	744
Objeto:	541	KEELDVEESHYIQQRVQKAQFLVEFESQNKFLMEQQQTRNEGAWLREPVPFSSTKKKC	600
Consulta:	745	PKLKPKQPQPSPLLSTHHTQEEDISSKMASVVIDDLPKGEKQDLSSIKVNVTTLDQDGG	804
Objeto:	601	PKLKPKQPQPSPLLSTHHTQEEDISSKMASVVIDDLPKGEKQDLSSIKVNVTTLDQDGG	660
Consulta:	805	TGSADSIATLPKGFSGVEELCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQEAQEDPLES	864
Objeto:	661	TGSADSIATLPKGFSGVEELCTNSSLGMEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQEAQEDPLES	720
Consulta:	865	FNIVLSKSTKADIGPNLDQLKDEILRHCPWPPIISITNESQNAESNVSIIEIADDSAS	924
Objeto:	721	FNIVLSKSTKADIGPNLDQLKDEILRHCPWPPIISITNESQNAESNVSIIEIADDSAS	780
Consulta:	925	HSALQDAQASEAKLEEPSASSPQYACDFNLFLSDADNRQNFSSQSLHVEKENSCLGS	984
Objeto:	781	HSALQDAQASEAKLEEPSASSPQYACDFNLFLSDADNRQNFSSQSLHVEKENSCLGS	840
Consulta:	985	APNSRAGFVHSKTCLSWFSEKDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFOTSSIN	1044
Objeto:	841	APNSRAGFVHSKTCLSWFSEKDEPEEVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFOTSSIN	900
Consulta:	1045	PFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVL	1104
Objeto:	901	PFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPPGRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVL	960
Consulta:	1105	DHVEDMEERLDDSSSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGETLSENKSSWLMTSK	1164

Objeto: 961 DHVEDMEERLDDSEAKGPEDYPEEGVEESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSK 1020
 Consulta: 1165 PSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLV 1224
 PSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLV
 Objeto: 1021 PSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDKAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLV 1080
 Consulta: 1225 KALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN 1250
 KALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN
 Objeto: 1081 KALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN 1106

Figura 4B) Alineamiento de 273P4B7(SEC ID N°:22) con antígeno tumoral BJ-HCC-15 humano (gi|22002580) (SEC ID N°:23)Identidades = 418/419 (99%), Positivos = 419/419 (100%)

Consulta: 832 MEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQEQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILR 891
 MEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQEQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILR
 Objeto: 1 MEKSFATKNEAVQKETLQEGPKQEQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDDEILR 60
 Consulta: 892 HCNPWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDLASHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYAC 951
 HCNPWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDLASHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYAC
 Objeto: 61 HCNPWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDLASHSALQDAQASEAKLEEEPSASSPQYAC 120
 Consulta: 952 DFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENSICGSAPNSRAGFVHSTKCLSEWFSEKDDPE 1011
 DFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENSICGSAPNS+AGFVHSTKCLSEWFSEKDDPE
 Objeto: 121 DFNLFLEDSADNRQNFSSQSLEHVEKENSICGSAPNSKAGFVHSTKCLSEWFSEKDDPE 180
 Consulta: 1012 EVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPP 1071
 EVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPP
 Objeto: 181 EVVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFKDTSSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPP 240
 Consulta: 1072 GRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDHVEDMEERLDDSEAKGPEDYPEEGV 1131
 GRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDHVEDMEERLDDSEAKGPEDYPEEGV
 Objeto: 241 GRFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDHVEDMEERLDDSEAKGPEDYPEEGV 300
 Consulta: 1132 EESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQD 1191
 EESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQD
 Objeto: 301 EESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQD 360
 Consulta: 1192 KAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN 1250
 KAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN
 Objeto: 361 KAAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLNNN 419

Figura 4C) Alineamiento de 273P4B7 (SEC ID N°: 24) con proteína de ratón (gi|27706852) (SEC ID N°: 25) Identidades = 912/1256 (72%). Positivos = 1026/1256 (81%), Huecos = 35/1256 (2%) /

Consulta: 1 MEASRRFPFAEALSPEQAAHYLRYVKEAKEATKNGDLEEAFLFNLAKDIFPNEKVLRSRI 60
 MEAS+ E LSP+ A YLRY +EAKA KNGDLEEA KLFNLAKDIFP +KV+SRI
 Objeto: 1 MEASQGLAEVGTLSPLAESYLRYVKEAKEAKNGDLEEAFLFNLAKDIFP+TKKVISRI 60
 Consulta: 61 QKIQEALAELEAQDDEFTDVCNSGLLLYRELHNQLFEHQKEGIAFLYSLYRDRGKGIL 120
 QK+QEALAE+LAE+ DDEFTDVCNSGLLLYREL+ +LFEHQKEGIAFLYSLY++GRKGIL
 Objeto: 61 QKIQEALAELEAQDDEFTDVCNSGLLLYREL+LFEHQKEGIAFLYSLYKNGRKGIL 120
 Consulta: 121 ADDMGLGKTVQIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWVKEFIKWTPGMRVKTFFHGPS 180
 ADDMGLGKTVQIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWVKEF KWTPGMRVKTFFHGS
 Objeto: 121 ADDMGLGKTVQIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWVKEFAKWTPGMRVKTFFHGSS 180
 Consulta: 181 KDERTRNLRNQRRNGVITTYQMLNNWQQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKS 240
 K+ER RNL RIQRRNGV+ITTYQML+NNWQQL+SF GQ FVWDYVILDEAHKIK++STKS
 Objeto: 181 KNERIRNLRNQRRNGVITTYQMLNNWQQLASFNQAFVWDYVILDEAHKIKSASTKS 240
 Consulta: 241 AICARAI PASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQSGLLGLTKTFKMEYENPITRAREK 300
 A+CARA+ PASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQSGLLGLTKTFKMEYENPI RAREK
 Objeto: 241 AVCARAVPASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQSGLLGLTKTFKMEYENPI RAREK 300
 Consulta: 301 DATPGEKALGFKISENLMIAIKPYFLRRTKEDVQKKSSNPPEARLNEKNPDVDAICEMPS 360
 DATPGEKALGFK+SENLM IIPYFLRRTKE+V KK+ PE R EKN V+ ICM S
 Objeto: 301 DATPGEKALGFKISENLMIEIKPYFLRRTKEEVHMKKADKPEVRPGEKNSGVEDICEMLS 360

Consulta: 361 LSRKNDLIWIRLVPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSPLAELGVLKKLCDHPRLLSAR 420
 L+RKNDLI+WIRLVPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSPLAELGVLKKLCDHPRLLSAR
 Objeto: 361 LTRKNDLIVWIRLVPLQEEIYRKFSVSLDHIKELLMETRSPLAELGVLKKLCDHPRLLSAR 420

Consulta: 421 ACCLNLG--TFSAQDGNEDSDSPVDHIDQVTDITLMEESGKMIFLMDLLKRLRDEGHQ 478
 AC LLNLG TFSA+D NE ED+ ++ ID ++D+ LM+ESGKMIFLM LL+RL+DEGHQ
 Objeto: 421 ACHLLNLGTVTFSAEDENEQEDASNMGSIDHLSDNALMQESGKMIFLMALLERLQDEGHQ 480

Consulta: 479 TLVFSQSRQILNIIERLLKNRHFCTLRIDGTVTHLLEREKRINLFQONKDYSVFLTTQV 538
 TLVFSQSRQILNIIERLLKN+HFKTLRIDGTVTHL EREKRI LFQONK+YSVFLTTQV
 Objeto: 481 TLVFSQSRQILNIIERLLKNHFKTLRIDGTVTHLWEREKRIQLFQONKEYSVFLTTQV 540

Consulta: 539 GGVGLTLTAATRVVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVVYRLITCGTVEEKIYRRQ 598
 GGVGLTLTAA+RVVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVVYRLITCGTVEEKIYRRQ
 Objeto: 541 GGVGLTLTAASRVVIFDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVVYRLITCGTVEEKIYRRQ 600

Consulta: 599 VFKDSLIRQTTGKKNPFYF+KQEL+ELFT+ DL NS TQ+QLQ LHAAQRKSDIKLDE 658
 VFKDSLIRQTTG+KKNPFYF+KQEL+ELFT+ DL NS TQ+QLQ LHAAQRKSD KLD
 Objeto: 601 VFKDSLIRQTTGDKKNPFYFTKQELKELFTVGDLLNSATQMLQCLHAAQRKSDIKLDE 660

Consulta: 659 HIAYLQSLGIAGISDHDLMYTCDSLVEELD+VEESHYIQORVQKAQFLVEFESQNKBEFL 718
 HIAYL SLGIAGISDHDLM+TCDSLVEELD++E++ YIQ RVQKAQFLVE ESQN
 Objeto: 661 HIAYLHSLGIAGISDHDLMFTCDLSVKEELDMLEDAQYIQRVQKAQFLVESESQNT--- 717

Consulta: 719 MEQQRTRNEGAWLREPVPFSSSTKKKCPKLNKPQPSPLSTHHTQEEDISSKMASVVID 778
 ++R E WL+ FPS +KK NKPQPS LL+ + TQ E ISS+MAS+ I
 Objeto: 718 --KERPSEEN-WLKAQEPFSSQQRKG--NKPQPSRLLA-NPTQVEAISSQMASISIY 770

Consulta: 779 DLPKEGEKQDLSSIKVNTTLQDQK---GTGSADSIATLPKGFGSVEELCTNSSIGMEK 834
 D E E Q+LS +VT+LQ + T A +IA+LP+G S+ + T+S L K
 Objeto: 771 DQSTSEPELSEAH-DVTSLQGDQHHFESTSDAGTIASLPQGAESIGGVWTDLSLSPAK 829

Consulta: 835 SFATKNEAVQKETLQEGPKQALQEDPLESFNYVLSKSTKADIGPNLDQLKDEILRHCN 894
 FA NEAVQK LQ P QAL E+ L SF+Y+ +S+KAD+ PNLD ++D +L H +
 Objeto: 830 GFAADNEAVQKNELQASPGQALSEN-LGSFHYLPRQSSKADLEPNLD-VQDSVVLVYHQS 887

Consulta: 895 PWPIISITNESQNAESNVSIIEIADDSASHSALQDAQASEAKLE--EPPSASSPQYACD 952
 P NE+QN ESN +IEI+DDLSAS SALQ AQA EA+LE ++P S PQY CD
 Objeto: 888 P-----TANENQNLESNEPMIEISDDLSASPSALQGAQAMEAQLELKKDPLESPPYECD 942

Consulta: 953 FNLFLSDADNRQNFSSQSLEHVEKENS LCGSAPNSRAGFVHKTCLSWEFSEKODEPEE 1012
 FNLFLSDAD RQN SS+ LEHVEKENS L A NS H+ LS + S K DE E
 Objeto: 943 FNLFLSDADTRQNLSSKFLHVEKENS LQRPAGNSGEESAHN---LSLDSSNKIDEESE 999

Consulta: 1013 VVVKAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFQDTSINPFNTSLFQFSSVKQFDASTPKNDISPPG 1072
 V+ K ++KARRI+SD EDE+D+FKOTS+ N F+ S FSSVK FFASTP+ND +P
 Objeto: 1000 VIT-VKTKNKARRILSDEDEEDAFQDTS-NSFVSPLTFSSVKHFDASTPQNSNPSR 1057

Consulta: 1073 RFFSSQIPSSVNKSMNSRRSLASRRSLINMVLHDVDMERLDDSEAKGPEDYPEEGVE 1132
 RFFS +IP VN S++ RRLASRRSLIN+VLD +EDMEERLD SSE + + E+ E
 Objeto: 1058 RFFSPKIPDDVNTSLHPRRSLASRRSLINVLDDMEDMEERLDSSEEESEPELSEDSNE 1117

Consulta: 1133 ESSGEASKYTEEDPSGETLSSSENKSSWLMTSKPSALAQETSLGAPEPLSGEQLVGSPQDK 1192
 EA TEE SG TL+S NK S L S+P++ A ++S APEP S + L+ PQD
 Objeto: 1118 ----EAVACTEQRSGATLASGNKHSSLTESEPTSPAPQSSPCAPEPSSSDPLDPPQDP 1173

Consulta: 1193 AAEATNDYETLVKRGKELKECGKIQEALNCLVKALDIKSADPEVMLLTLSLYKQLN 1248
 A EA NDYE+LV RGKELKECGK QEALNCLVKALDIKSADPEVM +TSLYKQLN
 Objeto: 1174 AVEAANDYESLVARGKELKECGKQEALNCLVKALDIKSADPEVMRMTLSLYKQLN 1229

Figura 5:
273P4B7 variante 1
Perfil de hidrofilia
(Hopp TP., Woods K.R., 1981.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 3824-3828)

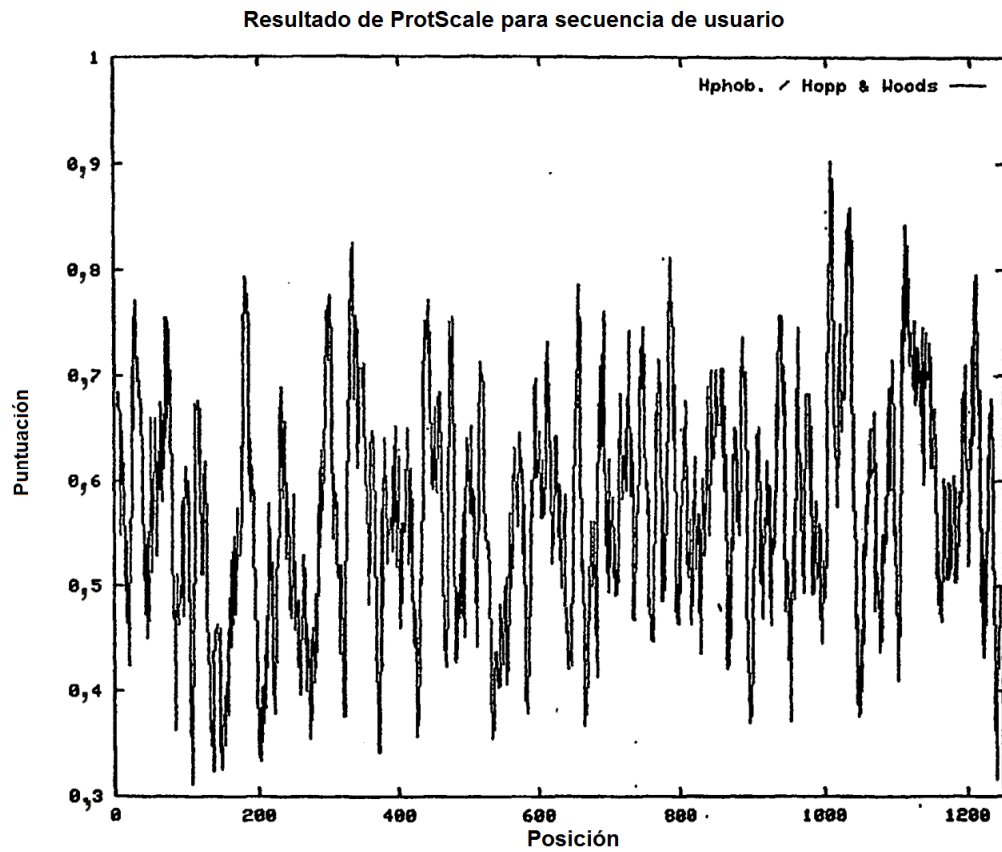


Figura 6:
273P4B7 variante 1
Perfil hidropático
(Kyte J., Doolittle R.F., 1982. J. Mol. Biol. 157: 105-132)

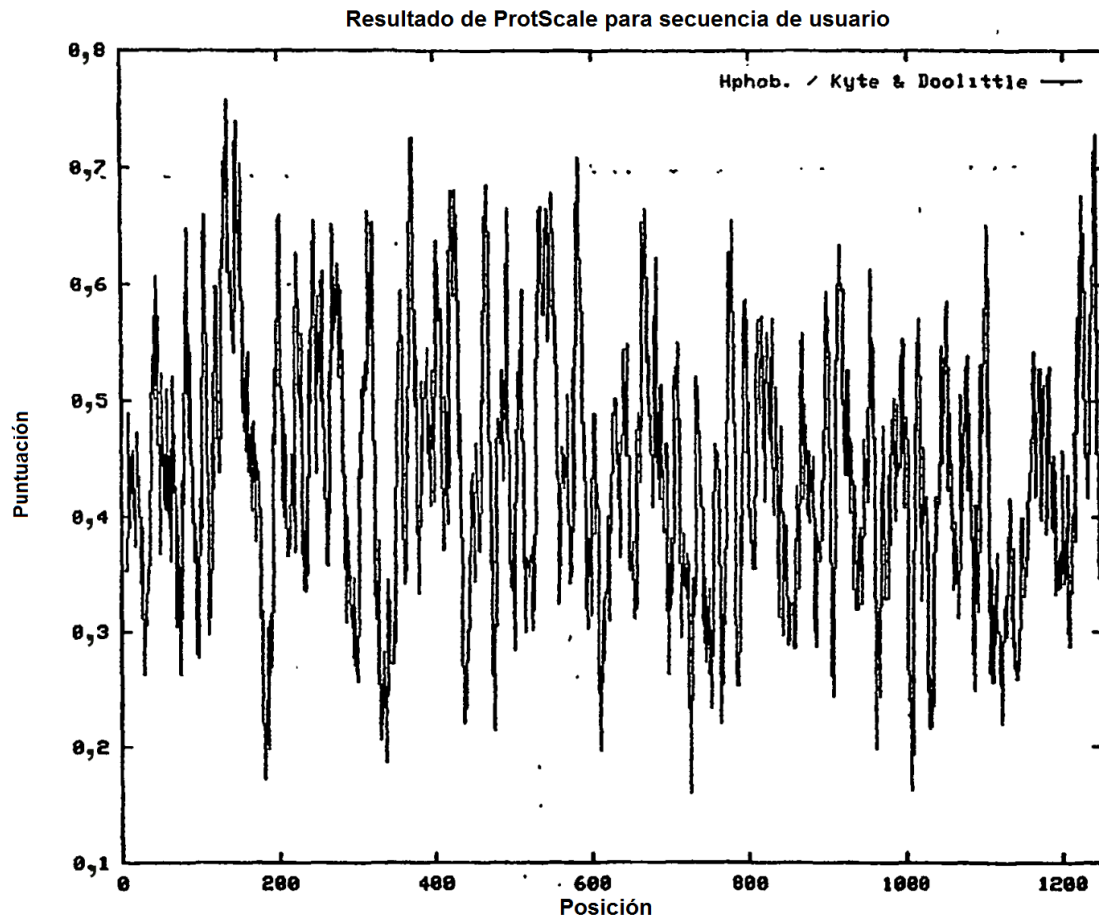


Figura 7: 273P4B7 variante 1
Perfil de % de restos accesibles
(Janin J., 1979. Nature 277: 491-492)

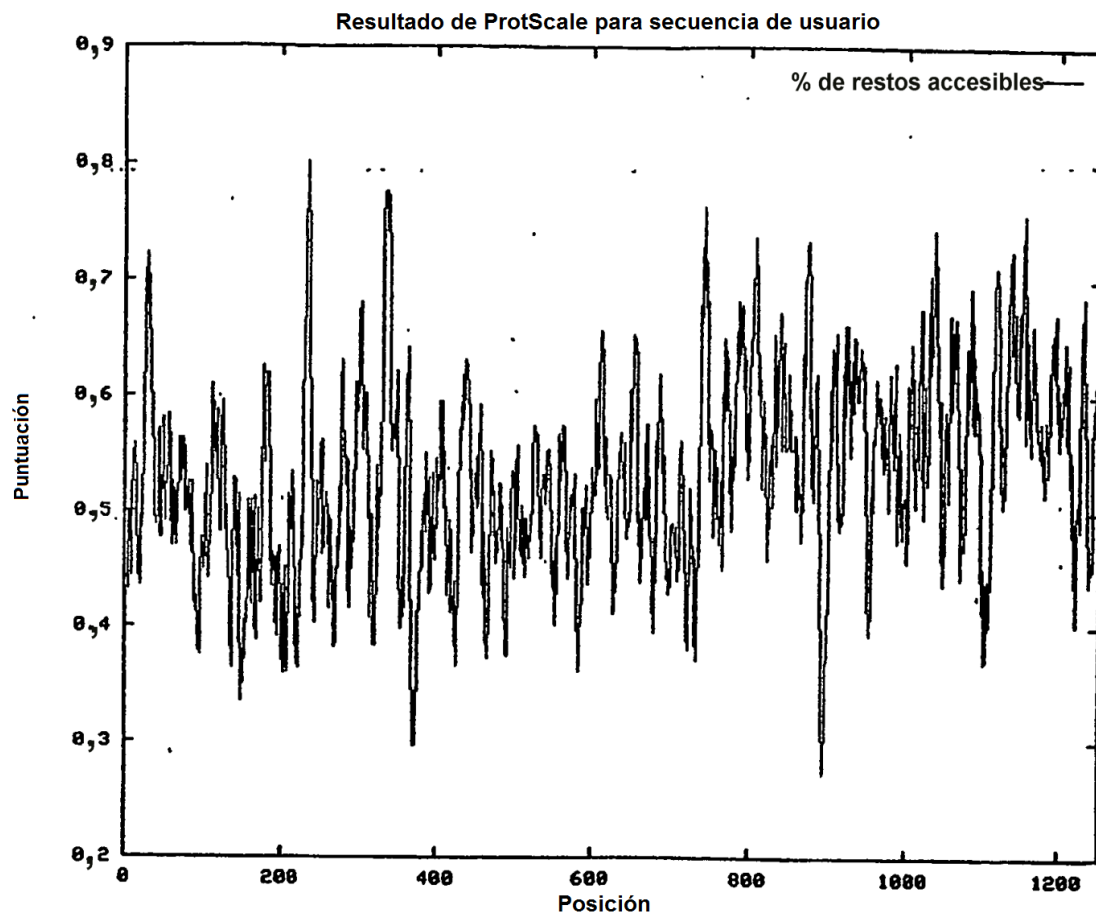


Figura 8: 273P4B7 variante 1
Perfil de flexibilidad media
(Bhaskaran R., Ponnuswamy P.K., 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255)

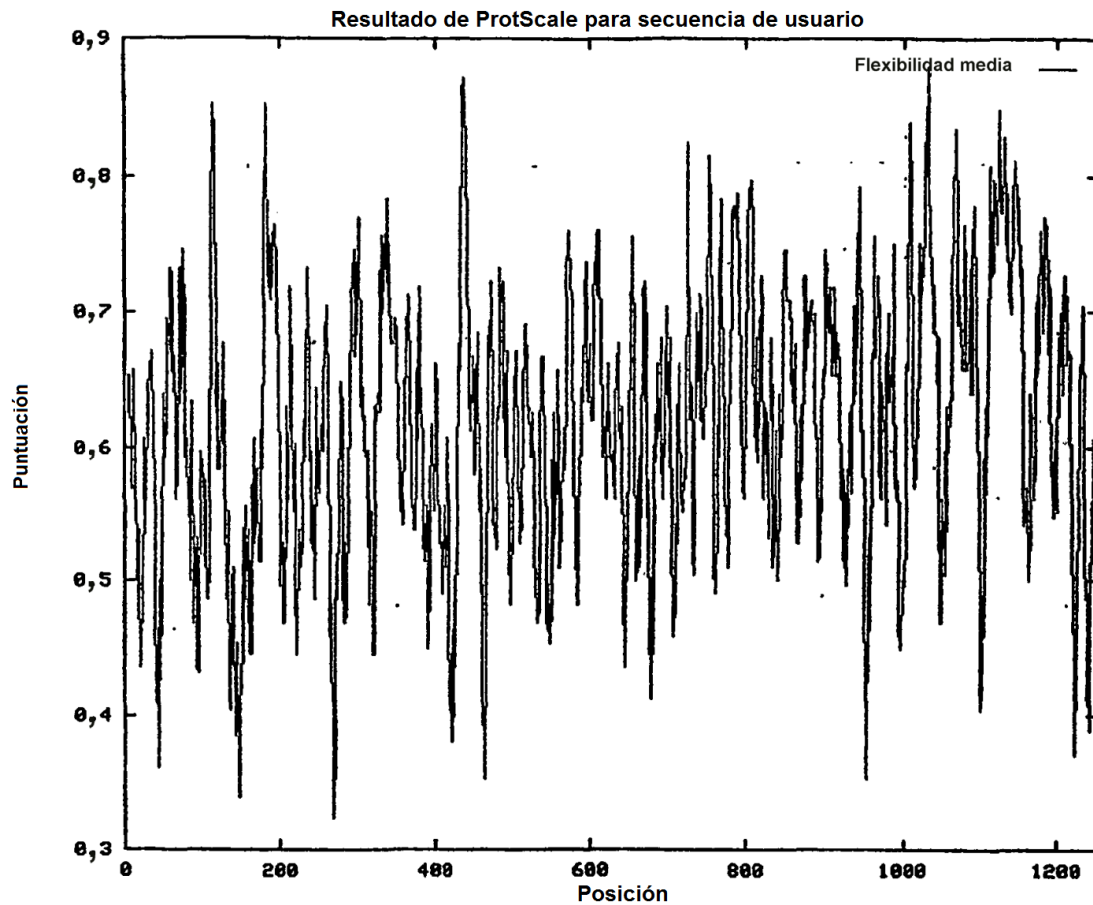


Figura 9: 273P4B7 variante 1
Perfil de giro beta
(Deleage, G., Roux B. 1987. Protein Engineering 1: 289-294)

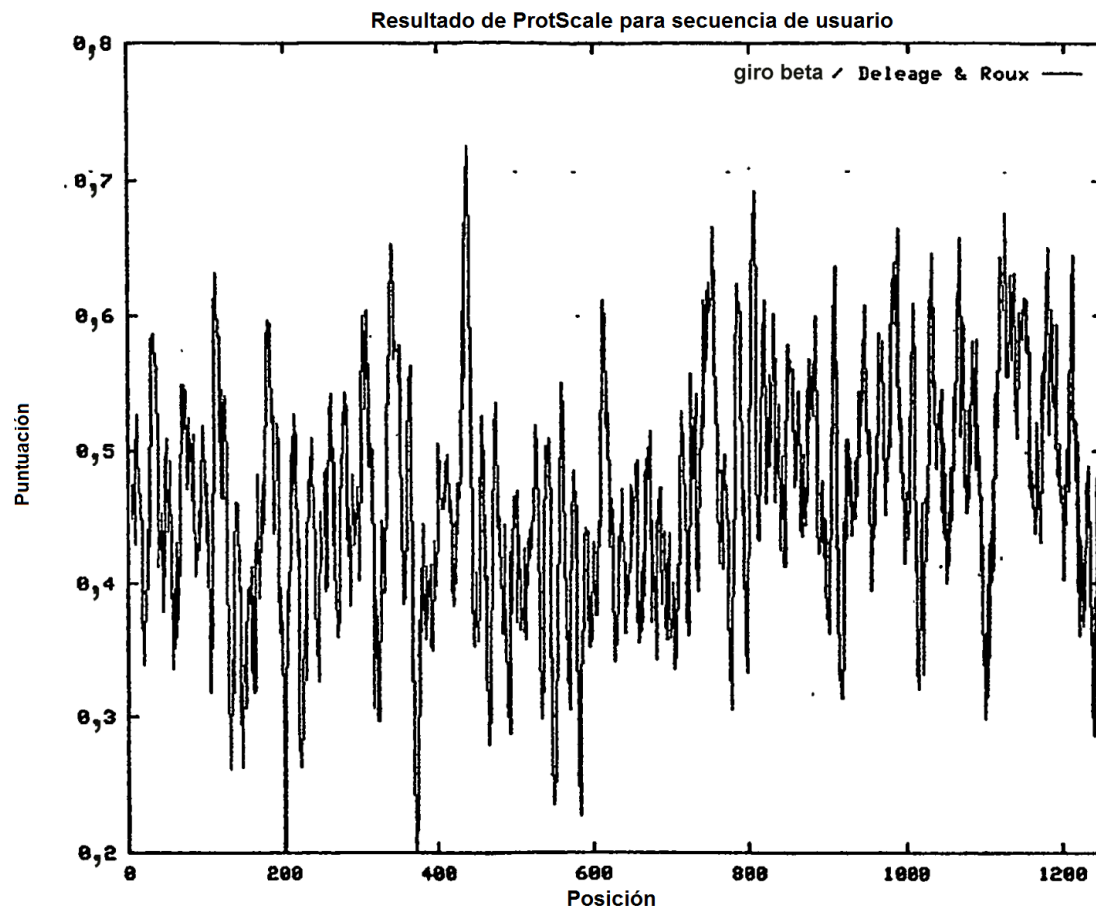


Figura 10

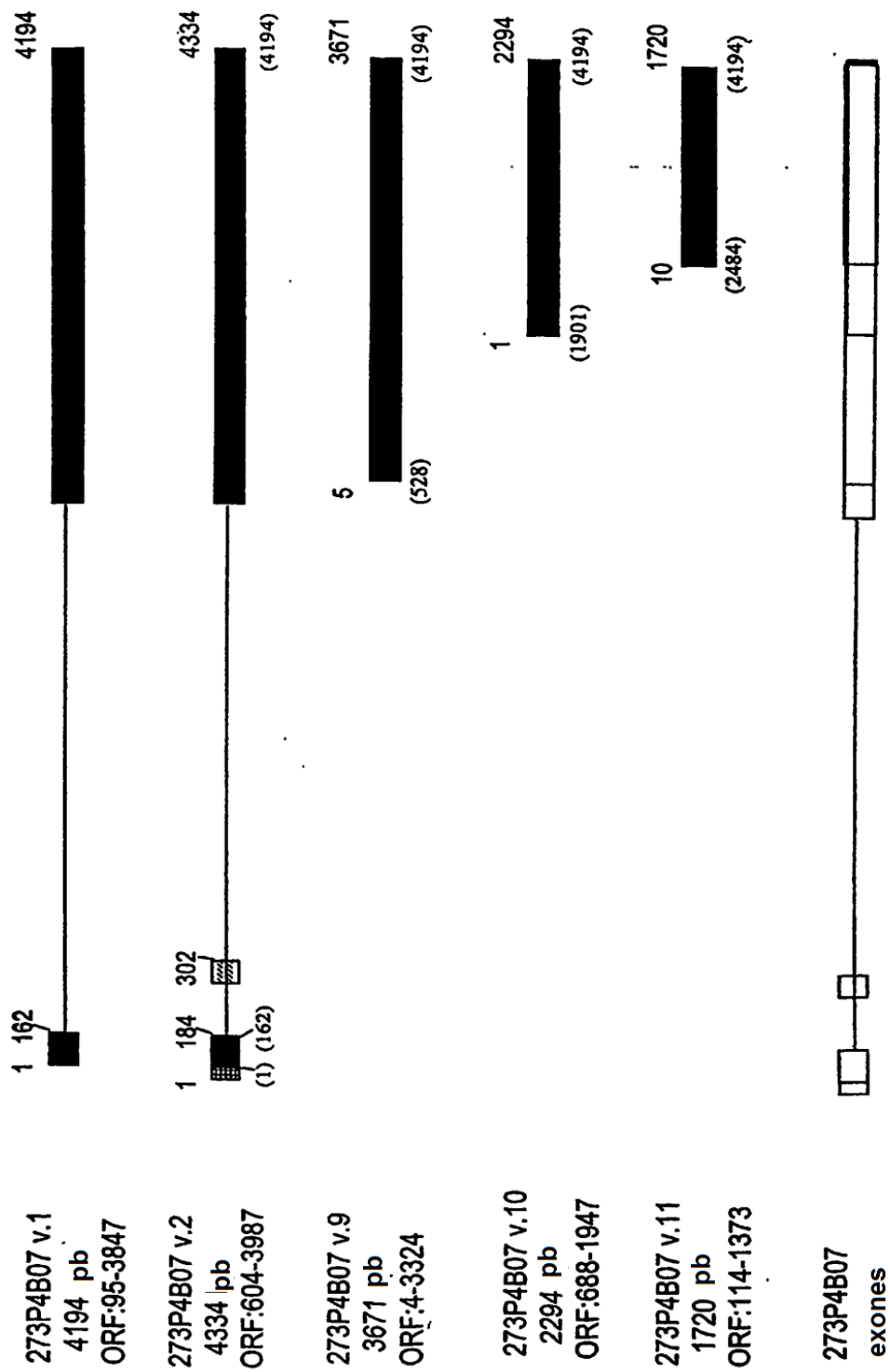


Figura 11

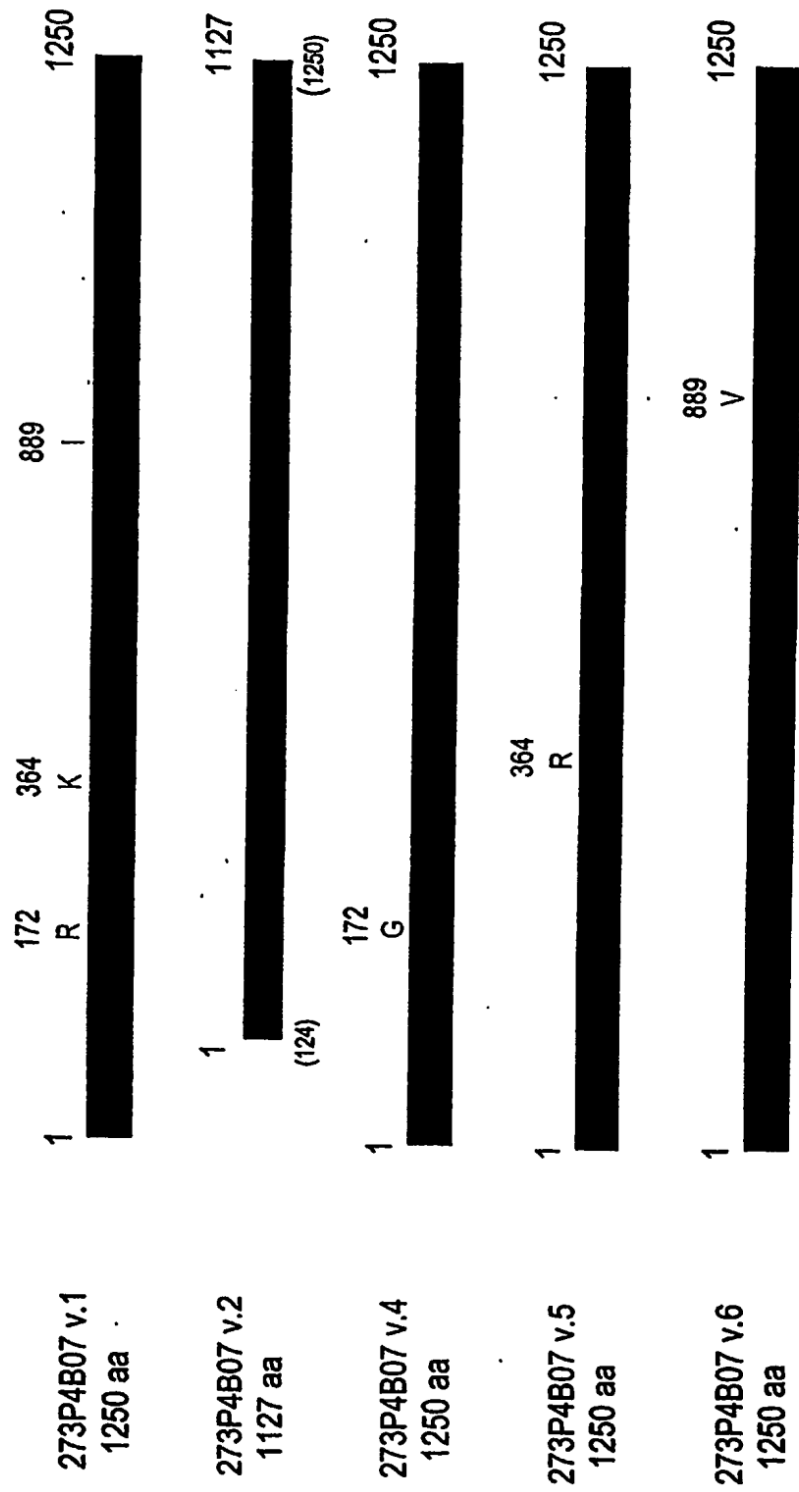


Figura 11 (continuación)

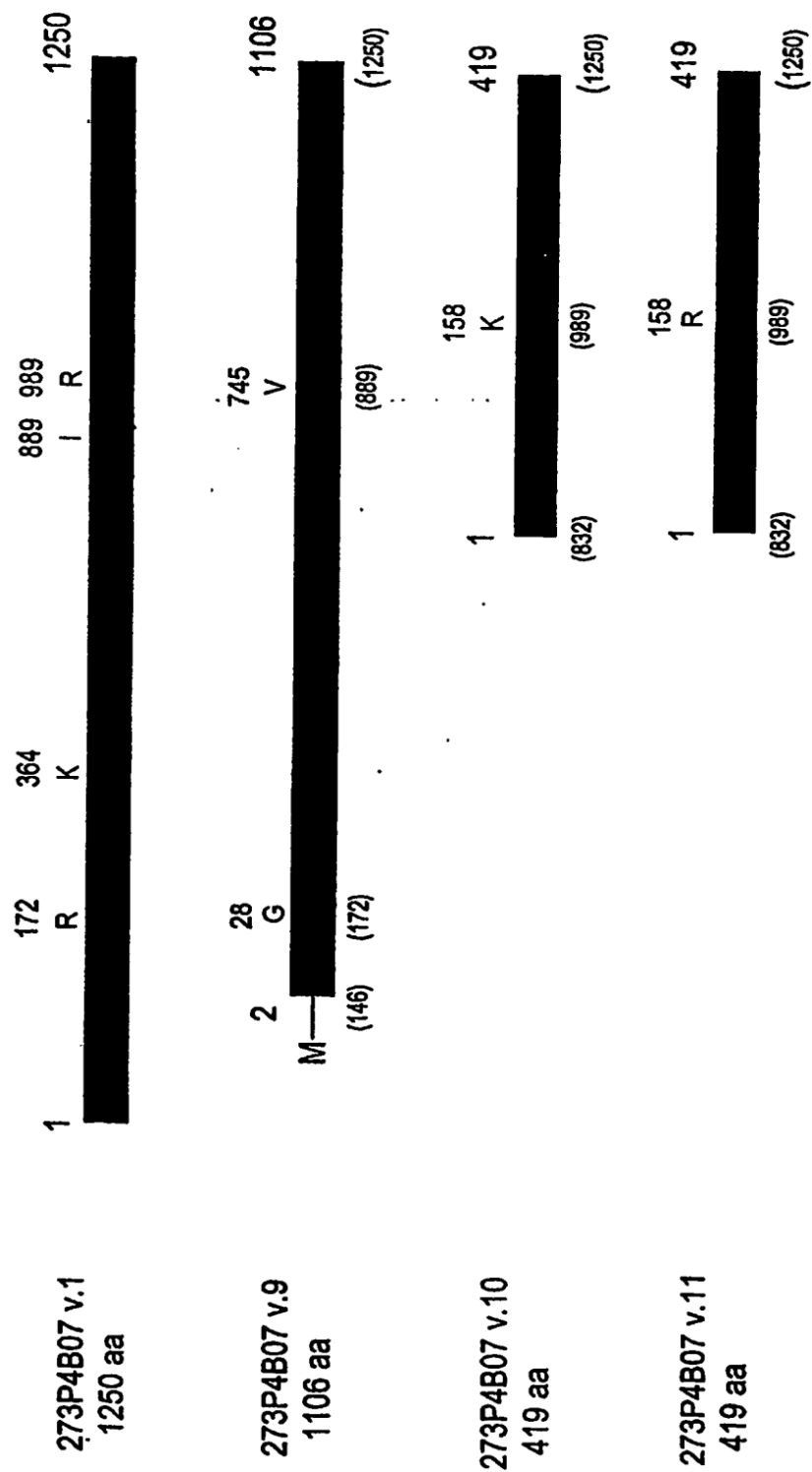


Figura 12

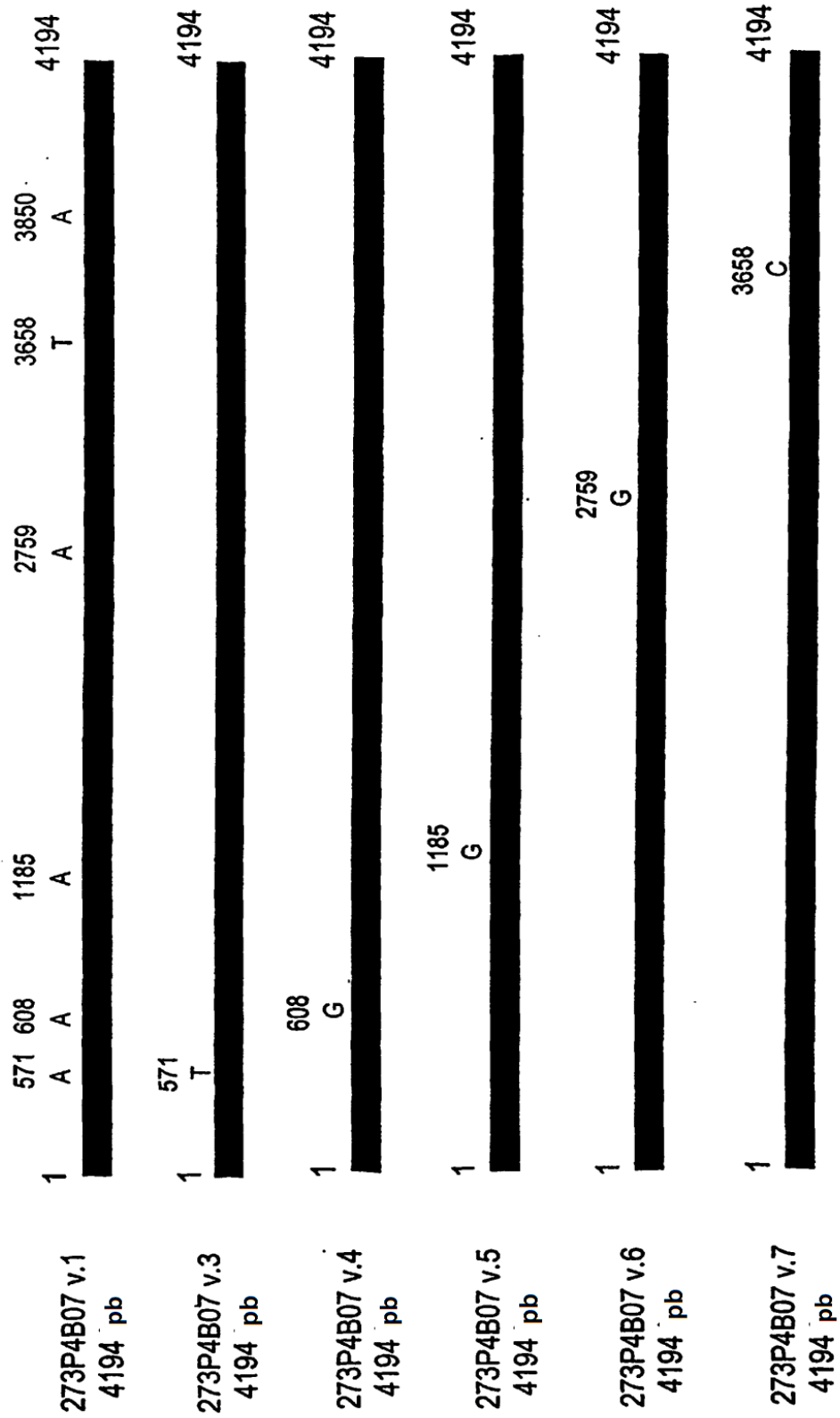
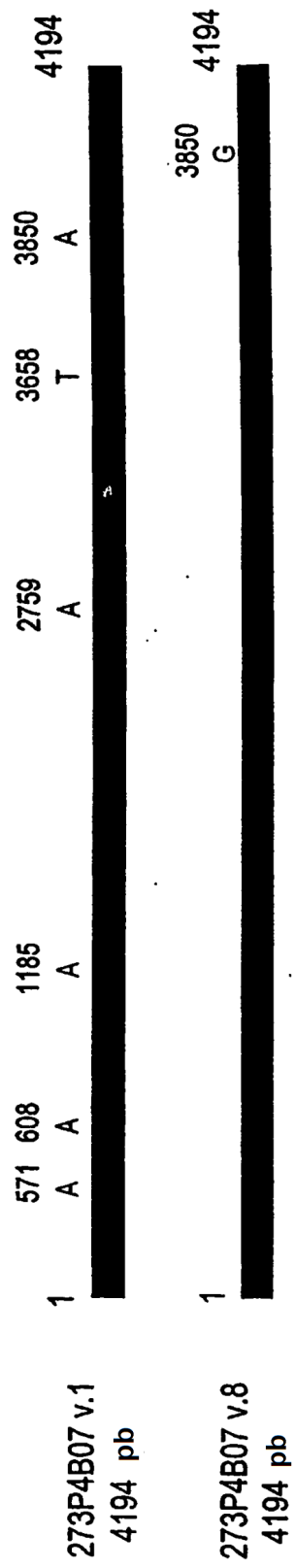


Figura 12 (continuación)



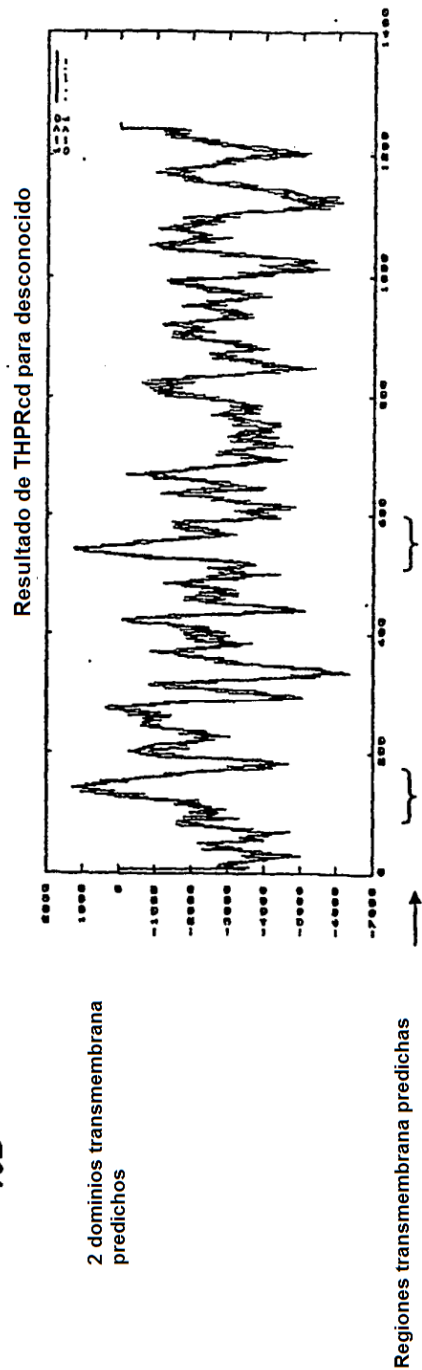
Predicción de estructura secundaria de 273P4B7 variante 1

13A	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
MEARRFPEAALSPQAAHYLRVYKEAKETKNGDLEAFKLFNLAKDIFPNEKVLRIQIKIQALESLEAQDDEFTDVCNSGLLYRELHNQLFEHQ										
cc										
KSGIAZLYSLYRDGRKGGILADDMLGKTVOIIAFLSGMFDASLVNHVLLIMPTNLINTWKEFIKWTPGMRVKTFGHPSKDBRTRNLRIQQRNGVIT										
hh										
TYQMLINNWOQLSSFRGQEFVWDYVILDEAHKIKTSSTKSAICARAI PASNRLLLTGTPIQNNLQELWSLFDACQGSLLGTLKTFKWEYENPITRAREK										
eeehhhchhh										
DATPQEKALGFKISENLMAIITKPYFLRTKEDVQKKSSNPEARLNKPNVDVAICEMPSLSRKNDLIITWRLVPLQEEIYRKFSVLDHIKELLMETRSP										
ccccchhh										
LAELGVLLKGLCDHPRLLSARACCLINLGTFSADQNGEDSPVDHIQVTDITMEBSGWIIFLMDILLKLRDGHQTLVFSQSRQILNI IERLLKNRH										
hh										
FKTLRIDGTVTHLLEREKRIINLFQONKDYSVFLTTQVGVLTLTAATRVVIEDPSWNPATDAQAVDRVYRIGQKENVVYRLITCGTVEEKIYRRQVP										
cceeecchhh										
KDSLIRQTTGKKNPFRYFSKQELAEFTIEDLQNSVTQLQLSLHAQRKSDIKLDEHLYLQLSLGIAGISDHLMYTCDSLVSKELDVVEESHYIQOR										
ccccchhh										
VQKAQFLVEFESQNKELMEQORTNEGAWLREPVPSPSTKCKCPKLNKPQPPQLPFPLLSTHHTQEEIISKQWASVVIDDLPKGEKQDLSIKVNVTTLQ										
hhhhheeeccccchhh										
DGKGTGSADSIATLPGKFGSVEELCTNSSLQMEKSPATQNEAVQKETLQEGPKQALQEDPLESFNYVLKSTKADIGNLQDKDEILLRHCPWPITS										
ccccccccchhh										
ITNESQNAESNVSIIIEIADLISASHALQDAQASEAKLEEPSASSQYACDNLFLEDSADNRQNPSSQSLHVEKENSLCGSAPNSRAGFVHSKTCLS										
ecc										
WEPSEKDDPEFVVVAKIRSKARRIVSDGEDEDDSFQDTSSINPFTSLFQFSVKQDASTPKNDIISPPGRFSSQIPSSVKNKSWNSRSLASRRSLI										
eeccccccccchhh										
NMVLHDVDEMEERLDDSEAKGPEDYPEEGVEESQGEASKYTEEDPSGETLSSENKSSWMTSKPSALAQETSLGAPFLSGEQLVGSQDKAAEATNDY										
hh										
ETLVKRGKELKECGKIQEBALNCLVKALDIKSNADPEVWLLTSLYKQLANN										
hhhhhhccccchhh										

Hélice alfa
(h) : 41,60%
Cadena extendida
(e) : 11,12%
Bucle aleatorio
(c) : 47,28%

Predicción transmembrana para 273P4B6 variante 1

13B



13C

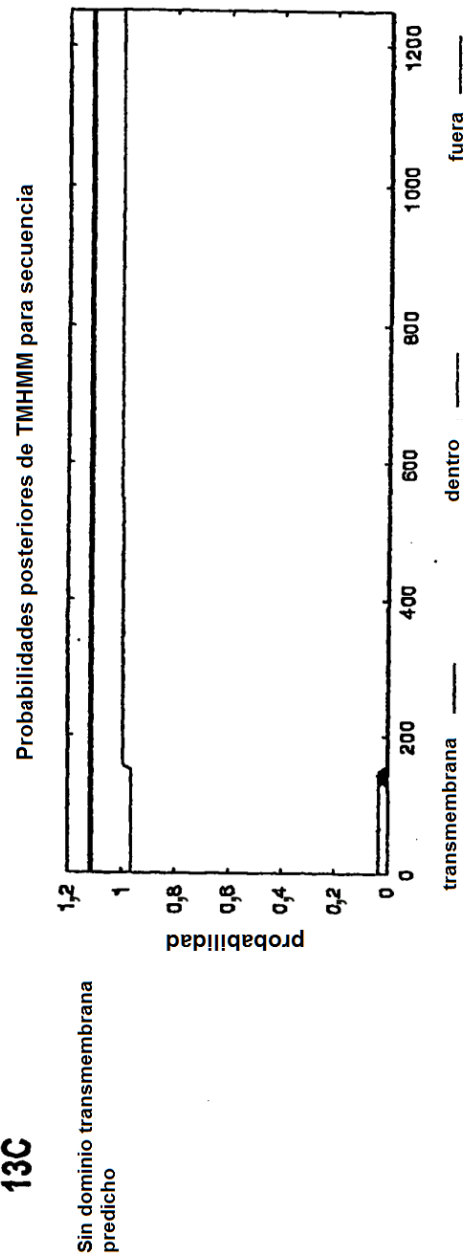


Figura 14A Expresión de 273P4B7 por RT-PCR

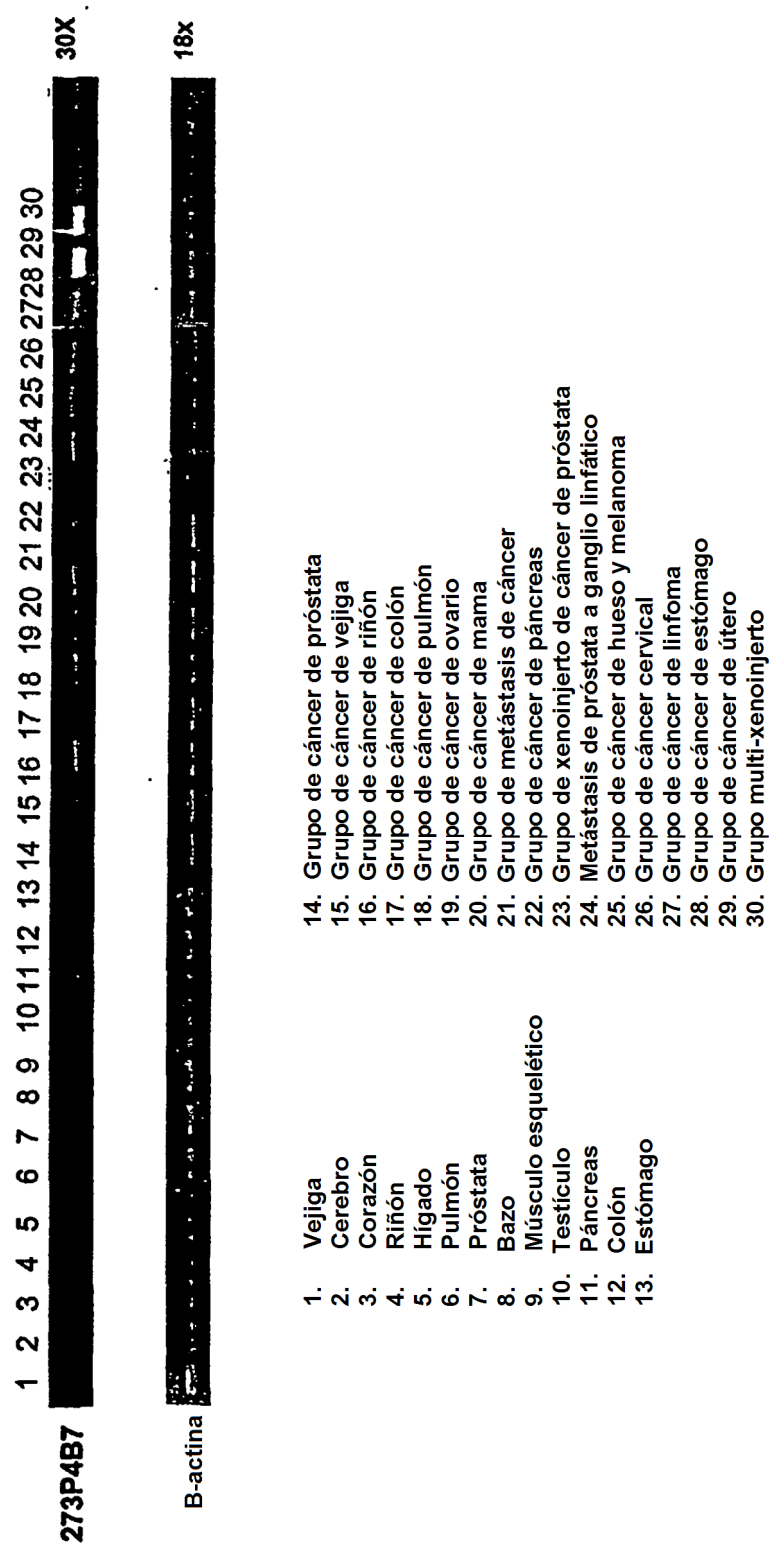


Figura 14B Expresión de 273P4B7 por RT-PCR

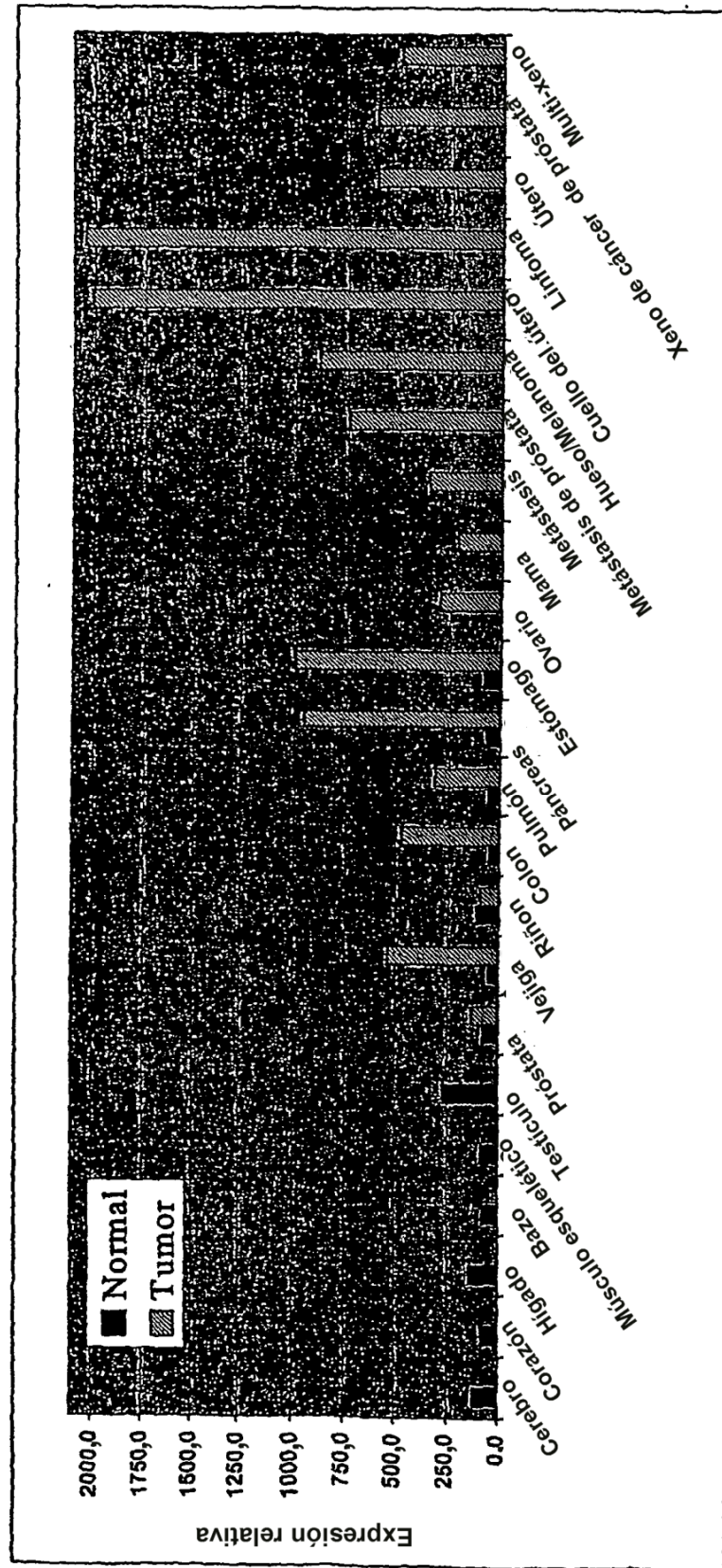


Figura 15: Expresión de 273P4B7 en tejidos normales

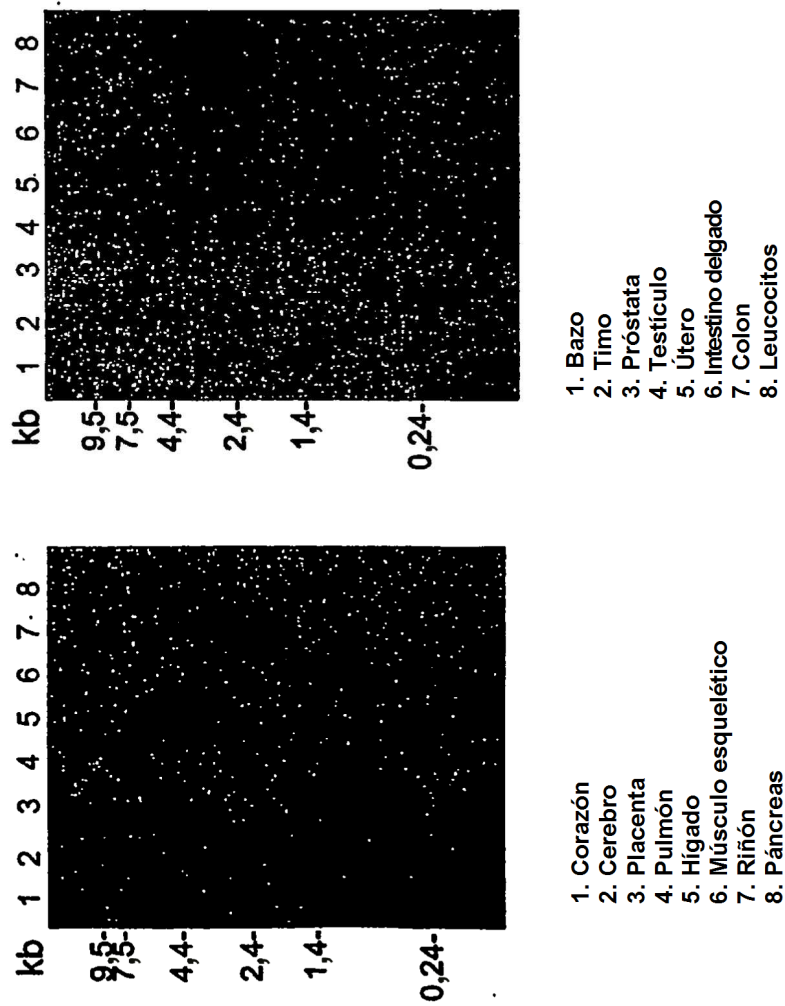
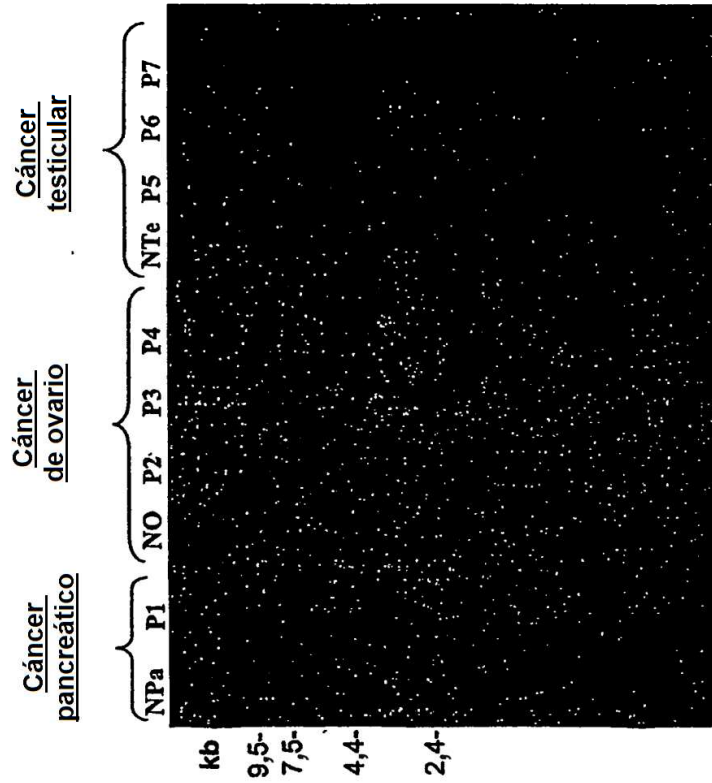


Figura 16 Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de páncreas, ovario y testículo



*NP*a = Páncreas normal
NO = Ovario normal
NTe = Testículo normal
P = Muestra de ensayo de cáncer de paciente

Figura 17 Expresión de 273P4B7 en muestra de ensayo de paciente
con cáncer cervical

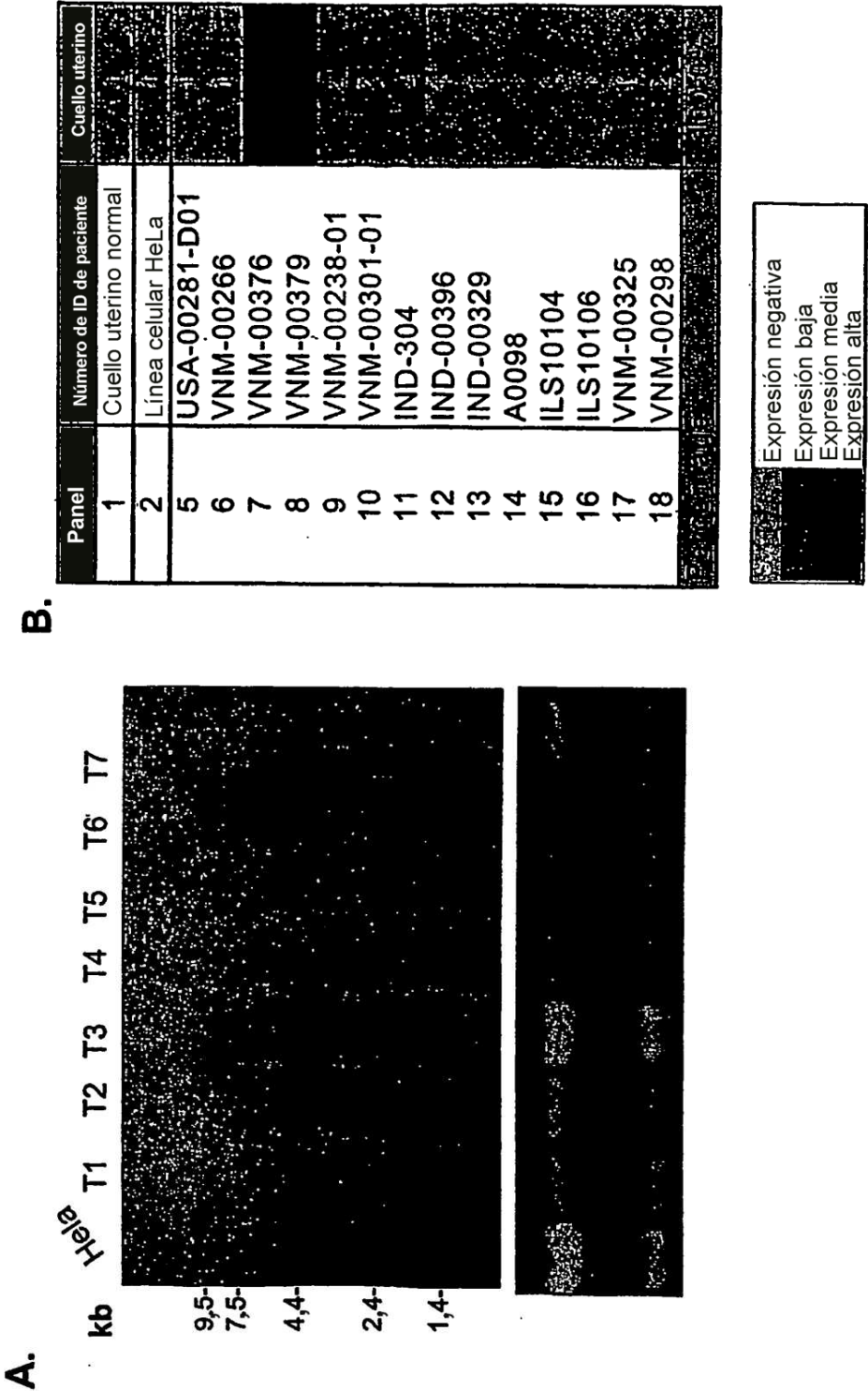
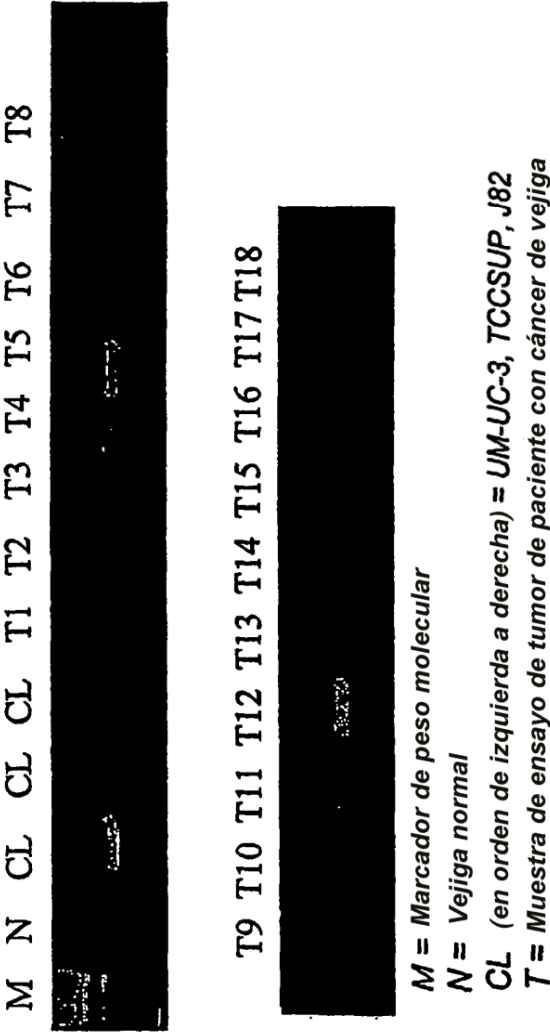


Figura 18 Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de vejiga

A.



B.

Panel	Patología	Expresión
1	Normal	
1b	Normal	
2	Línea celular	UM-UC-3
3	Línea celular	TCCSUP
4	Línea celular	J82
5	Papilar	1
6	Papilar	3
7	Papilar	3
8	Escamosa	
9	Escamosa	
10	Transicional	2
11	Transicional	2
12	Transicional	2
13	Transicional	3
14	Transicional	3
15	Transicional	3
16	Transicional	3
17	Transicional	3
18	Transicional	3
22	Transicional	3
23	Transicional	
24	ND	

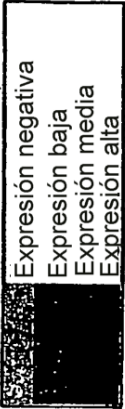


Figura 19 Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de pacientes
con cáncer de colon

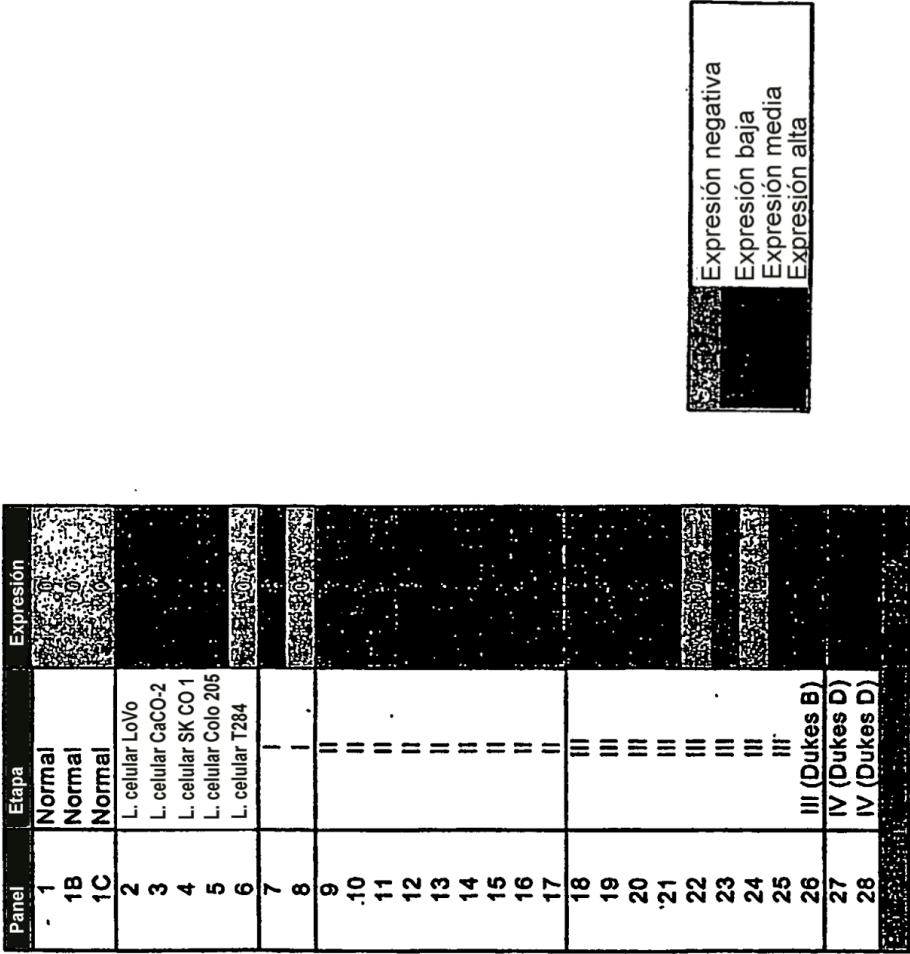


Figura 20 Expresión de 273P4B7 en muestras de ensayo de paciente con cáncer de ovario

Panel	Diagnóstico		
1	Normal		
2	OV-1063	Línea celular	
3	PA-1	Línea celular	
4	SW 626	Línea celular	
5	CA seroso	3	
6	Cistadeno CA mucinoso	2	Figo Ia1
7	Cistadeno CA mucinoso		
8	Cistadeno CA mucinoso		
9	Granulosa	3	
10	CA seroso papilar	2	
11	Adeno CA endometriode	3	
12	CA seroso papilar	3	
13	Escamoso	3	
14	Adeno CA Met a Omento	Figo III	
15	CA seroso papilar		
16	Adeno CA endometriode		
17	Met a omento	Indif.	
18	Met a intestino		
19	Met a intestino		

