

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 224**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)

C12N 1/15 (2006.01)

C12N 1/21 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2007 E 07783878 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2023962**

54 Título: **Cadenas peptídicas de variante oct-2 humana, ácidos nucleicos y métodos**

30 Prioridad:

17.05.2006 US 801127 P

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

09.01.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN BIOTECH, INC. (100.0%)
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US**

72 Inventor/es:

**DORAI, HAIMANTI y
LU, JIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 437 224 T3

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

Cadenas peptídicas de variante oct-2 humana, ácidos nucleicos y métodos**Descripción****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a cadenas peptídicas de variante OCT-2 de *Homo sapiens*, polinucleótidos que codifican estas cadenas peptídicas, células que comprenden estos polinucleótidos, y métodos de uso de los anteriores.

10

Antecedentes de la invención

La producción comercial a gran escala de proteínas, tales como anticuerpos, típicamente depende de la expresión por células eucarióticas cultivadas. En general, en la técnica se reconoce que el incremento de número de copia de mRNA da como resultado una mayor expresión de proteínas. Además, ARNs bioactivos tales como ARNs silenciadores (siARN) son útiles para prevenir la expresión de genes que producen efectos indeseados en células. La producción a gran escala de proteínas mediante tecnologías de células eucarióticas cultivadas o ARN bioactivo es dependiente de la transcripción eficiente de genes en proteínas que codifican ARN o ARNs bioactivos, respectivamente. Sin embargo, la baja expresión de proteínas o los niveles bajos de transcripción de ARN son problemas comunes que surgen en el uso de estas tecnologías.

La proteína OCT-2 y sus homólogos conocidos son factores de transcripción capaces de aumentar la producción de transcripción de ARN de genes receptivos a esta proteína. La forma bioactiva predominante de OCT-2 *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 2) consiste en 463 residuos de aminoácido y contiene un dominio inhibidor, un dominio de enlace con ADN, y un dominio de activación (Fig. 1). Las variantes de empalme de OCT-2 son conocidas en humanos y ratones. (Véase *Genes and Development*, 2: 1570 (1988) y Wirth et al. *Nucleic acids Research* 19:43 (1991). El dominio de enlace de ADN de la proteína OCT-2 se enlaza con el "sitio octámero" que tiene una secuencia en consenso 5'-TNATTTGCAT-3' (SEQ ID NO: 15; donde N es cualquier residuo de ácido nucleico) en la región promotora o reguladora de genes receptivos de OCT-2. Véase Müller et al., en *Nature* 336: 544 (1988). Después del enlace de ADN, se cree que el dominio de activación de la proteína OCT-2 interactúa con la proteína co-activadora OBF-1 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 8) para estabilizar la formación de un complejo activo de proteína II polimerasa ARN que puede producir transcripciones de ARN. Véase Boss, *Current Opin. In Immunol.* 9: 107 (1997). La actividad de OCT-2 aumenta el índice de formación de complejos de proteínas II polimerasa ARN dando como resultado un aumento en la producción de transcripciones de ARN de genes receptivos a OCT-2. En Corcoran et al., *Journal of Immunology*, 172: 2692 (2004) se presenta que el dominio de activación de C-terminal es esencial para la función de Oct-2 in vivo.

Los genes pueden ser naturalmente receptivos a OCT-2 o construirse para convertirse en receptivos a OCT-2 insertando una secuencia de ADN de "octámero" en la región promotora o reguladora del gen. Como consecuencia, se espera que los niveles bajos de expresión de proteínas o los niveles bajos de ARN bioactivo puedan aumentar por la sobreexpresión de OCT-2 solo o con la proteína co-activadora OBF-1 para aumentar la transcripción de genes receptivos a OCT-2. De este modo, existe una necesidad de composiciones nuevas de OCT-2 y métodos efectivos para aumentar la expresión o transcripción de genes receptivos a OCT-2.

45 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1. Dominios funcionales de una cadena peptídica de OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 2). Dibujo no a escala.

Fig. 2. Análisis de alineación de secuencias múltiples de la proteínas OCT de *Homo sapiens* arquetipo de tipo salvaje (NP_002689; SEQ ID NO. 2), Proteína Variante Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (Clon #19; SEQ ID NO: 6); Proteína Variante Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (Clon #38; SEQ ID NO: 4); y la proteína OCT-2 de *Homo sapiens* pronosticada para codificarse mediante secuencia 1 codificadora (CDS 1) de Registro M36653 (SEQ ID NO: 14).

Fig. 3. Sobreexpresión de Proteína Variante Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) sola y en combinación con la proteínas OBF-1 de *Mus musculus* (SEQ ID NO: 10) aumenta los niveles de expresión de gen de anticuerpo receptivo a OCT-2 en células eucarióticas C463A.

60 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica una cadena peptídica que comprende una secuencia de aminoácido donde el ácido nucleico codifica una cadena peptídica que tiene:

65

- (i) La secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4; o

(ii) La secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una cadena peptídica aislada que comprende una secuencia de aminoácido, donde la cadena peptídica tiene:

- (i) La secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4; o
(ii) La secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y expresar la primera cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que comprende una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10; y expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 o 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y expresar la primera cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó con el primer ácido nucleico.

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 o 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10; y expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer y segundo ácido nucleico.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “uno”, “una”, “el”, “la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “una célula” es una referencia a una o más células e incluye equivalentes de la misma conocidos por aquellos expertos en la técnica.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como lo entiende comúnmente un experto ordinario de la técnica al que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o en pruebas de la invención pueden usarse cualquier composición y método similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, se describen composiciones y métodos ejemplares en el presente documento.

El término “cadena peptídica” significa una molécula que comprende al menos dos residuos de aminoácido unidos por un enlace peptídico para formar una cadena. Las cadenas peptídicas grandes de más de 50 aminoácidos

pueden referirse como “polipéptidos” o “proteínas”. Las cadenas peptídicas pequeñas de menos de 50 aminoácidos pueden referirse como “péptidos”.

5 El término “ácido nucleico” significa una molécula que comprende al menos dos residuos de ácido nucleico unidos para formar una cadena. Tales residuos de ácido nucleico pueden ser aquellos encontrados en ADN o ARN.

10 El término “identidad” significa la identidad porcentual entre dos cadenas peptídicas alineadas. La identidad entre dos cadenas peptídicas puede determinarse mediante alineación de secuencias de aminoácidos en forma de parejas usando la configuración estándar del módulo AlignX de Vector NTI v. 9.0.0 (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). AlignX usa el algoritmo CLUSTALW para realizar alineaciones de secuencias de aminoácidos en forma de parejas.

El término “célula eucariótica” significa una célula en la que se organiza material genético en al menos un núcleo unido a la membrana.

15 El término “gen receptivo a OCT-2” significa un ácido nucleico que codifica un ARN y responde a la actividad de OCT-2 bien directamente a través del enlace de OCT-2 o un homólogo de OCT-2 con un sitio medio de enlace con ADN de OCT-2 octamérico por consenso 5'-TNATTTGCAT-3' (SEQ ID NO: 15) o indirectamente con la actividad de OCT-2. El ARN codificado por un gen receptivo a OCT-2 puede ser funcional por sí mismo como un ARN interferente pequeño, ARN silenciador, o ribozima. El ARN codificado por un gen receptivo a OCT-2 puede también trasladarse para producir una cadena peptídica.

El término “expresión” significa la producción detectable de una cadena peptídica codificada por un ácido nucleico.

25 El término “célula de mieloma” se refiere a células de plasma canceroso obtenidas, o derivadas de un organismo con múltiples mielomas y a células de hibridoma formadas a partir de la fusión de tal célula de plasma canceroso con otra célula (por ejemplo, un anticuerpo que produce célula de bazo de ratón BALB/c o célula eucariótica transfectada establemente con un ácido nucleico que codifica un anticuerpo).

30 Como aquellos expertos en la técnica reconocerán, la cadena peptídica codificada por el ácido nucleico de la invención puede fusionarse en su terminal amino o carboxi con una segunda cadena peptídica heteróloga. Tales cadenas peptídicas heterólogas pueden ser etiquetas, dominios, secuencias enlazadoras de aminoácido y otro tipos de cadena peptídica. Ejemplos de etiquetas de cadena peptídica pueden incluir, por ejemplo, dominios de activación de transcripción y dominios catalíticamente activos tales como peroxidasa o cloranfenicol acetiltransferasa así como otros dominios distintos de proteínas. Las secuencias enlazadoras de aminoácido pueden ser cadenas peptídicas estéricamente contenidas tales como aquellas cadenas peptídicas que contienen múltiples residuos de aminoácidos de glicina, serina o prolina. Aquellos expertos en la técnica reconocerán técnicas estándares para generar ácidos nucleicos que codifiquen fusiones de proteínas heterólogas.

40 Los residuos de aminoácido levorrotatorio (L-aminoácido) incluyen los veinte L-aminoácidos que ocurren de manera natural y las modificaciones post-traslaciones que ocurren de manera natural de estos L-aminoácidos tales como, por ejemplo, selenocisteína y pirrolisina.

45 En el ácido nucleico aislado desvelado en el presente documento, los cinco residuos de aminoácido en la terminal carboxi de la cadena peptídica pueden tener la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.

50 En una realización el vector de expresión de la invención comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica SEQ ID NO: 4. SEQ ID NO: 4 es la secuencia de ácido nucleico de la cadena peptídica variante Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens*. Una secuencia de ácido nucleico ejemplar que codifica la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 4 se muestra en la SEQ ID NO: 3.

55 En otra realización el vector de expresión de la invención comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica SEQ ID NO: 6. SEQ ID NO: 6 es la secuencia de ácido nucleico de la cadena peptídica variante Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens*. Una secuencia de ácido nucleico ejemplar que codifica la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 6 se muestra en la SEQ ID NO: 5.

60 Otra realización de la invención es una célula que comprende un vector de expresión de la invención. Tal célula puede ser una célula procariótica, eucariótica o arqueal. Es preferente que tales células sean adecuadas para la expresión de cadenas peptídicas de ácidos nucleicos aislados desvelados en el presente documento o para la propagación de los ácidos nucleicos aislados desvelados en el presente documento.

65 Otro aspecto de la invención es una cadena peptídica aislada que comprende una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido. Como aquellos expertos en la técnica reconocerán, la cadena peptídica de la invención puede fusionarse con una segunda cadena peptídica heteróloga.

Tales fusiones de cadenas peptídicas pueden generarse usando técnicas estándares de biología molecular para generar fusiones de amino y carboxi-terminal. Alternativamente, tales fusiones de cadenas peptídicas pueden generarse mediante técnicas de unión química *in vitro* para fusionar cadenas peptídicas y generar fusiones de amino-terminal, fusiones de carboxi-terminal, o fusiones de cadena lateral de aminoácido.

5 En la cadena peptídica aislada los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la cadena peptídica pueden tener la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.

10 En una realización la cadena peptídica aislada de la invención tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4.

En otra realización la cadena peptídica aislada de la invención tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.

15 Otro aspecto de la invención es un método *in vitro* de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y expresar la primera cadena peptídica codificada por el primer ácido nucleico en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó con el primer ácido nucleico.

25 Las células eucarióticas útiles en el método de la invención incluyen células derivadas de mamíferos tales como células de Ovario de Hámster Chino (CHO), y células de mieloma tales como células SP2/0 (Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Manassas, VA, CRL-1581) y células C463A. Las células C463A y la generación de células C463A se describen en US20030166146A1, que en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad. Tales células eucarióticas pueden adaptarse para crecimiento en medios definidos químicamente carentes de suero animal.

35 El término "gen receptivo a OCT-2" se ha definido anteriormente. El ARN codificado por un gen receptivo a OCT-2 puede ser funcional por sí mismo como un ARN interferente pequeño, ARN silenciador, o ribozima. El ARN codificado por un gen receptivo a OCT-2 puede también trasladarse para producir una cadena peptídica. Tales cadenas peptídicas pueden ser cadenas de anticuerpo, fragmentos de cadenas de anticuerpo, cadenas peptídicas catalíticamente activas, cadenas peptídicas agonistas receptoras, cadenas peptídicas antagonistas receptoras, y otras cadenas peptídicas con cualquier función que sea deseable expresar en una célula.

40 Una célula eucariótica comprende un gen receptivo a OCT-2 si tal gen está presente en la célula. Los genes receptivos a OCT-2 pueden ser genes nativos que se han modificado mediante recombinación con especificidad de sitio o aleatoria para ser genes receptivos a OCT-2 que son receptivos a OCT-2 de manera natural. Un gen nativo puede hacerse receptivo a OCT-2 introduciendo un ácido nucleico que contiene un sitio de enlace de OCT-2 en la región promotora o reguladora del gen nativo. Alternativamente, un gen puede hacerse indirectamente receptivo a OCT-2 introduciendo un ácido nucleico que contiene una región promotora o reguladora receptiva a un activador transcripcional producido como un resultado de actividad de OCT-2. Un gen receptivo a OCT-2 exógeno puede también introducirse en una célula eucariótica. Tal gen receptivo a OCT-2 exógeno puede ser, por ejemplo, una construcción genética de cadena ligera o pesada de anticuerpo bajo el control de un promotor receptivo a OCT-2 tal como un promotor de inmunoglobulina. También puede usarse recombinación dirigida con especificidad de sitio para colocar un gen exógeno bajo el control de una región o promotor regulador endógeno receptivo a OCT-2. La biología molecular estándar, técnicas de tecnología genética recombinante y técnicas de cultivo celular bien conocidas por aquellos expertos en la técnica pueden usarse para la construcción de genes receptivos a OCT-2 bien *in vitro* o *in vivo* y para la identificación de células eucarióticas que comprenden un gen receptivo a OCT-2.

55 En el método de la invención puede proporcionarse un ácido nucleico a las células eucarióticas mediante técnicas bien conocidas tales como fusión celular, electroporación, lipofección, infección viral, y técnicas basadas en precipitación de fosfato cálcico. Aquellos expertos en la técnica reconocerán otras técnicas para proporcionar un ácido nucleico a una célula eucariótica.

60 La expresión de un gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control cuando el nivel o actividad de la cadena peptídica codificada por el gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con la célula eucariótica de control. Los niveles de cadena peptídica pueden medirse mediante cualquier medio conocido en la técnica tal como, por ejemplo, SDS-PAGE. Los niveles de actividad de la cadena peptídica pueden medirse usando ensayos de actividad específicos para la actividad de la cadena peptídica. Por ejemplo, la expresión de cadena peptídica de anticuerpo puede medirse mediante SDS-PAGE, y la actividad de enlace de antígeno de un anticuerpo puede medirse usando técnicas estándares ELISA bien conocidas en la técnica. Los niveles o actividad de cadena peptídica pueden expresarse numéricamente usando cualquier unidad apropiada y normalizada si es

necesario. La normalización puede llevarse a cabo usando el nivel de una segunda cadena peptídica, el número de células en la muestra, o en base de tiempo transcurrido, por ejemplo.

5 En una realización del método de la invención los primeros cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.

10 En otra realización del método de la invención la primera cadena peptídica tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4.

10 En otra realización del método de la invención la primera cadena peptídica tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.

15 En otra realización del método de la invención la célula eucariótica es una célula de mieloma. Ejemplos de líneas celulares útiles en los métodos de la invención incluyen líneas celulares SP2/0, NSO (Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, Reino Unido, ECACC N° 85110503), FO (ATCC CRL-1646), y Ag653 (ATCC CRL-1580) que se obtuvieron de ratones. Un ejemplo de línea celular de mieloma obtenida de humanos y útiles en los métodos de la invención es la línea celular U266 (ATCC CRL-TIB-196). La línea celular de mieloma C463A es también útil en los métodos de la invención y es un ejemplo de una línea celular derivada de SP2/0 capaz de crecer en medios químicamente definidos. Aquellos expertos en la técnica reconocerán otras líneas celulares de mieloma.

25 En otra realización del método de la invención la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en células SP2/0, C463A, y CHO. Cada uno de estos tipos celulares tiene las propiedades comunes de ser adecuados para cultivo *in vitro* y tienen la habilidad de expresar cadenas peptídicas a altos niveles.

30 Otro aspecto de la invención es un método *in vitro* de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar la célula eucariótica con un primer ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 10; y expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer y segundo ácido nucleico. La SEQ ID NO: 8 es la secuencia de aminoácido de la cadena peptídica OBF-1 de *Homo sapiens*. Una secuencia de ácido nucleico ejemplar que codifica la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 8 se muestra en SEQ ID No. 7. La SEQ ID NO 10 es la secuencia de aminoácido de la cadena peptídica OBF-1 de *Mus musculus*. Una secuencia de ácido nucleico ejemplar que codifica la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10 se muestra en SEQ ID NO: 9.

45 En una realización del método de la invención los primeros cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.

45 En otra realización del método de la invención, el gen receptivo a OCT-2 puede ser un gen de anticuerpo, tal como un gen de cadena pesada o ligera.

50 En otra realización del método de la invención la primera cadena peptídica tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4.

50 En otra realización del método de la invención la primera cadena peptídica tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.

55 En otra realización del método de la invención la célula eucariótica es una célula de mieloma.

55 En otra realización del método de la invención la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en célula SP2/0, C463A y CHO.

60 Otro aspecto de la invención es un método *in vitro* de incremento de expresión de un gen de anticuerpo receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen de anticuerpo receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6; y expresar la primera cadena peptídica codificada por el primer ácido nucleico en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen de anticuerpo receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.

65

En una realización del método de la invención la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en célula SP2/0, C463A y CHO.

5 Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de expresión de un gen de anticuerpo receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar la célula eucariótica con un primer ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6; y expresar la primera cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen de anticuerpo receptivo a OCT-2
10 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.

En una realización del método de la invención la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en célula SP2/0, C463A y CHO.

15 Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de transcripción de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6; proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia amino
20 mostrada en SEQ ID NO: 10; y expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen de anticuerpo receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer y segundo ácido nucleico.

En una realización del método de la invención la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en célula SP2/0, C463A y CHO.

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de transcripción de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que codifica una primera
30 cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 ó 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y expresar el primer péptido en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó con el primer ácido nucleico.
35

La transcripción de un gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control cuando el nivel o actividad de la transcripción de ARN codificada por el gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con la célula eucariótica de control. Los niveles de transcripción de ARN pueden medirse mediante cualquier medio conocido en la técnica tal como, por ejemplo RT-PCR y la técnica Northern Blot. Los niveles de actividad de la transcripción de ARN pueden medirse usando ensayos de actividad de ribosoma, ensayos de ARN silenciador, o ensayos de ARN antisentido específicos para la actividad de la transcripción de ARN, por ejemplo. Los niveles o actividad de la transcripción de ARN pueden expresarse numéricamente usando cualquier unidad apropiada y normalizada si es necesario. La normalización puede llevarse a cabo usando el nivel de una segunda cadena peptídica, el número de células en la muestra, o en base de tiempo transcurrido, por ejemplo.
40
45

Otro aspecto de la invención es un método in vitro de incremento de transcripción de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2; proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 ó 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica la segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10; y
50
55 expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó con el primer ácido nucleico.

La presente invención se describe más con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente para ilustrar aspectos de la presente invención y no pretenden ser limitaciones de esta invención.
60

Ejemplo 1

Aislamiento de cADN que Codifica Proteínas Variantes de OCT-2 de *Homo sapiens*

65 Dos cADNs que codifican proteínas de variante Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) y de

variante Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 6) se aislaron y secuenciaron. El cADN (SEQ ID NO: 3) que codifica la proteína variante Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) y el cADN que codifica la proteína variante Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 6) se aislaron usando técnicas estándares de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una biblioteca de cADN de *Homo sapiens* (Stratagene Inc., La Jolla, CA).

Las secuencia de ácido nucleico del cebador delantero y cebador trasero usados en la amplificación PCR de SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 6 que codifica estas variantes de proteínas OCT-2 de *Homo sapiens* se muestran en la SEQ ID NO: 11 (cebador delantero) y SEQ ID NO: 12 (cebador trasero). Estos cebadores se diseñaron usando la secuencia de ácido nucleico descrita en el Registro M36653. El Registro M36653 contiene dos marcos de lectura abiertos, designados CDS 1 y CDS 2, y codifica una proteína OCT-2 de *Homo sapiens*. Se pronostica que CDS 1 codificará esta proteína OCT-2 de *Homo sapiens*. El cebador delantero (SEQ ID NO: 11) y trasero (SEQ ID NO: 12) son específicos para la región 5' no trasladada (UTRs) que flanquea CDS 1 en el Registro M36653 y una secuencia localizada 3' a CDS 1 de la secuencia de ácido nucleico descrita en el Registro M36653. PCR que usa estos cebadores amplifica cualquier secuencia de ácido nucleico de la biblioteca localizada entre los sitios de enlace de estos dos cebadores. Los fragmentos amplificados de ADN que resultan de PCR usando estos cebadores se aislaron, clonaron en el vector de expresión pCDNA3.1 (Invitrogen Inc., Carlsbad, CA), y secuenciaron usando técnicas estándares de biología molecular.

La secuenciación, translaciones conceptuales, y múltiples análisis de alineación secuencial (Fig. 2) revelaron que se aislaron dos únicas secuencias de ácido nucleico que codifican la proteína de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* y la proteína de Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens*. Este análisis mostró que estos dos clones codificados codificaron proteínas variantes OCT-2 de *Homo sapiens* que son diferentes a la proteína OCT-2 de *Homo sapiens* arquetipal de tipo salvaje (SEQ ID NO: 11) descrita por Accesoión NP_002689 y se pronosticó que CDS 1 (SEQ ID NO: 13) de Accesoión M36653 codificará la proteína OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 14). Como se ve en las múltiples alineaciones de secuencias de proteína de la Fig. 2, la secuencia de proteína de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) y secuencia de proteína de Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 6) carecen de doce residuos de aminoácidos de carboxi-terminal (SEQ ID NO: 19) encontrados en la secuencia de proteína OCT-2 de *Homo sapiens* arquetipal de tipo salvaje descrita por el Registro NP_002689 (SEQ ID NO: 2). Además, como se ve en las múltiples alineaciones de secuencia de proteína de la Fig. 2 la secuencia de proteína de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) y la secuencia de proteína de Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 6) carecen de 11 residuos de aminoácidos encontrados en la posición 166 a 181 de la proteína OCT-2 de *Homo sapiens* que se pronostica que CDS 1 de Accesoión M36653 (SEQ ID NO: 14) codificará. Por último, las múltiples alineaciones de secuencia de proteína (Fig. 2) también revelaron que la secuencia de proteína de Clon #19 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 6) tiene un residuo de aminoácido de serina (S) en la posición 116, en lugar del residuo de prolina (P) encontrado en la posición 116 en OCT-2 de *Homo sapiens* arquetipo de tipo salvaje (SEQ ID NO: 2), secuencias de proteína de Clon #38 (SEQ ID NO: 4), y se pronosticó que CDS 1 de Accesoión M36653 (SEQ ID NO: 14) codificará la proteína OCT-2 de *Homo sapiens*. Se realizaron múltiples análisis de alineación secuencial usando el algoritmo CLUSTALW y la configuración estándar de CLUSTALW. Estos resultados demuestran que dos nuevas variantes de proteína OCT-2 de *Homo sapiens* se han aislado e identificado.

Ejemplo 2

Sobreexpresión de Proteína Variante OCT-2 y OBF-1 Aumenta los Niveles de Transcripción y Expresión Genética de Anticuerpos

La sobreexpresión estable de proteína variante sola de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4), y en combinación con sobreexpresión de OBF-1 de *Mus musculus* (SEQ ID NO. 10) aumentó los niveles de transcripción y expresión genética de cadena pesada y ligera de anticuerpos recombinantes (Fig. 4) en células C463A.

Las células de control C463A para este experimento se co-transfectaron establemente usando métodos estándares, con un vector de expresión de cadena pesada y un vector de expresión de cadena ligera. Las células transfectadas OCT-2 se co-transfectaron establemente con el vector de expresión de cadena pesada, el vector de expresión de cadena ligera, y un vector pcDNA3.1 / hOCT-2 que codifica el Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4). Las células transfectadas OCT-2 y OBF-1 se co-transfectaron establemente con el vector de expresión de cadena pesada, el vector de expresión de cadena ligera, pcDNA3.1 / hOCT-2 y el vector pcDNA3.1 / hOBF-1 que codifica OBF-1 de *Mus musculus* (SEQ ID NO: 10).

Las células C463A se derivaron de células de mieloma SP2/0 de *Mus musculus* y se adaptaron para crecimiento en medio de cultivo químicamente definido. Los vectores de expresión de cadena pesada y ligera codifican las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo específico monoclonal totalmente humano, de necrosis tumoral factor-alfa (TNF-alfa). Un promotor de inmunoglobulina que lleva la expresión de la cadena pesada y ligera por el vector de expresión de cadena pesada y el vector de expresión de cadena ligera contiene un sitio medio de enlace con ADN de OCT-2 octamérico por consenso (5'-TNATTTGCAT-3'; SEQ ID NO: 15). Este sitio ADN de OCT-2 hace que la transcripción genética de cadena pesada y ligera del vector de expresión de cadena pesada y el vector

de expresión de cadena ligera sean receptiva a la actividad de OCT-2. El vector de expresión de cadena pesada, el vector de expresión de cadena ligera, los vectores pcDNA3.1 / hOCT-2 y pcDNA3.1 / hOBF-1 expresan constitutivamente las varias proteínas que codifican.

5 Las transfecciones se realizaron mediante electroporación de aproximadamente 1×10^7 C463A células usando métodos estándares. Las células C463A de control se transfectaron establemente con 4 μg de vector de expresión de cadena ligera, y 2 μg de pcDNA3.1. Las células C463 OCT-2 se transfectaron establemente con 4 μg de vector de expresión de cadena pesada, 4 μg de vector de expresión de cadena ligera, y 2 μg de pcDNA3.1/hOCT-2. Las células C463 OCT-2 se transfectaron establemente con 4 μg de vector de expresión de cadena pesada, 4 μg de vector de expresión de cadena ligera, 2 μg de pcDNA3.1/hOCT-2 y 2 μg de pcDNA3.1/mOBF-1. Se usaron MHX (ácido micofenólico, hipoxantina y xantina) y métodos estándares para seleccionar células establemente transfectadas con el vector de expresión de cadena pesada y el vector de expresión de cadena ligera. Se usaron G418 y métodos estándares para seleccionar células establemente transfectadas con células pcDNA3.1/hOCT-2 y pcDNA3.1/mOBF-1. Después se realizaron ensayos ELISA usando métodos estándares para identificar clones con la expresión más alta del anticuerpo específico monoclonal totalmente humano, de necrosis tumoral factor-alfa (TNF-alfa) codificado por el vector de expresión de cadena pesada y el vector de expresión de cadena ligera (Fig. 4).

20 La expresión estable de la proteína variante sola de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* aumentó los niveles de transcripción y expresión genética de anticuerpo recombinante en relación con células de control (Fig. 3 y Fig. 4). La co-expresión adecuada de la proteína variante de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) y la proteína OBF-1 de *Mus musculus* (SEQ ID NO: 10) aumentó además la expresión de anticuerpo recombinante en relación con células de control y células que expresaban la proteína variante sola de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* (SEQ ID NO: 4) ((Fig. 3 y Fig. 4). Estos resultados en conjunto indican que la proteína variante de Clon #38 OCT-2 de *Homo sapiens* es biológicamente activa, capaz de enlazarse con sitios de enlace de ADN de OCT-2 para mejorar la activación genética y es capaz de interactuar con la proteína OBF-1 de *Mus musculus* para activar la expresión genética receptiva a OCT-2.

30 **LISTADO SECUENCIAL**

- <110> CENTOCOR, INC
- <120> CADENAS PEPTÍDICAS VARIANTES HUMANAS DE OCT-2, ÁCIDOS NUCLEICOS Y MÉTODOS
- 35 <130> CEN5136 PCT
- <140> A ASIGNAR
- <141> 17-05-2007
- <150> 60/801.127
- 40 <151> 17-05-2007
- <160> 19
- <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
- 45 <210> 1
- <211> 1389
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- 50 <400> 1

55

60

65

ES 2 437 224 T3

```

atggttcact ccagcatggg ggctccagaa ataagaatgt ctaagcccct ggaggccgag 60
aagcaaggtc tggactcccc atcagagcac acagacaccg aaagaaatgg accagacact 120
aatcatcaga acccccacaaa taagacctcc ccattctccg tgtccccaac tggccccagt 180
5 acaaagatca aggctgaaga ccccagtggc gattcagccc cagcagcacc cctgccccct 240
cagccggccc agcctcatct gccccaggcc caactcatgt tgacgggcag ccagctagct 300
ggggacatac agcagctcct ccagctccag cagctgggtgc ttgtgccagg ccaccacctc 360
cagccacctg ctcaattcct gctaccgcag gccagcgaga gccagccagg cctgctaccg 420
acaccaaadc tattccagct acctcagcaa acccagggag ctcttctgac ctcccagccc 480
cgggcggggc ttcccacaca gcccccaaaa tgcttggagc caccatccca ccccaggag 540
10 cccagtgatc tggaggagct ggagcaattc gcccgacct tcaagcaacg ccgcatcaag 600
ctgggcttca cgcaggggtga tgtgggectg gccatgggca agctctacgg caacgacttc 660
agccagacga ccatttcccg cttcgaggcc ctcaacctga gcttcaagaa catgtgcaaa 720
ctcaagcccc tcctggagaa gtggctcaac gatgcagaga ctatgtctgt ggactcaagc 780
ctgcccagcc ccaaccagct gagcagcccc agcctgggtt tcgacggcct gcccgggcgg 840
15 agacgcaaga agaggaccag catcgagaca aacgtccgct tcgccttaga gaagagtttt 900
ctagcgaacc agaagcctac ctcaagggag atcctgctga tcgcccagca gctgcacatg 960
gagaaggaag tgatccgcgt ctggttctgc aaccggcgcc agaaggagaa acgcatcaac 1020
ccctgcagtg cggcccccat gctgcccagc ccagggaaagc cggccagcta cagcccccat 1080
atggtcacac cccaaggggg cgcggggacc ttaccgttgt cccaagcttc cagcagtctg 1140
20 agcacaacag ttactacctt atcctcagct gtggggacgc tccaccccag ccggacagct 1200
ggaggggggtg ggggcggggg cggggtgcg cccccctca attccatccc ctctgtcact 1260
ccccacccc cggccaccac caacagcaca aaccacagcc ctcaaggcag ccaactgggt 1320
atcggttgt caggcctgaa ccccagcacg ggcctggcc tctggtggaa ccctgcccct 1380
taccagcct 1389

```

```

25 <210> 2
    <211> 463
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

```

```

30 <400> 2

```

```

Met Val His Ser Ser Met Gly Ala Pro Glu Ile Arg Met Ser Lys Pro
  1           5           10           15

```

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 437 224 T3

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

50

<210> 3
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 3

60

65

ES 2 437 224 T3

atggttcaact ccagcatggg ggctccagaa ataagaatgt ctaagcccct ggaggccgag 60
 aagcaaggtc tggactcccc atcagagcac acagacaccg aaagaaatgg accagacact 120
 5 aatcatcaga acccccaaaa taagacctcc ccatttctccg tgtccccaac tggccccagt 180
 acaaagatca aggctgaaga cccagtgyc gattcagccc cagcagacc cctgccccct 240
 cagccggccc agcctcatct gccccaggcc caactcatgt tgacgggcag ccagctagct 300
 ggggacatac agcagctcct ccagctccag cagctggtgc ttgtgccagg ccaccacctc 360
 cagccacctg ctcaagtctct gctaccgcag gccagcaga gccagccagg cctgctaccg 420
 acaccaaatc tattccagct acctcagcaa acccaggag ctcttctgac ctcccagccc 480
 10 cgggcccggc ttcccacaca gcccccaaaa tgcttgagc caccatccca ccccaggag 540
 cccagtgatc tggaggagct ggagcaatc gcccgacct tcaagcaacg ccgcatcaag 600
 ctgggcttca cgcagggtga tgtgggctg gccatgggca agctctacgg caacgacttc 660
 agtcagacga ccatttcccg cttcagagcc ctcaacctga gcttcaagaa catgtgcaa 720
 ctcaagcccc tcctggagaa gtggctcaac gatgcagaga ctatgtctgt ggactcaagc 780
 ctgcccagcc ccaaccagct gacagcccc agcctgggtt tcgacggcct gcccgcccg 840
 15 agacgcaaga agaggaccag catcgagaca aacgtccgct tcgccttaga gaagagttt 900
 ctagcgaacc agaagcctac ctcaagagag atcctgctga tcgcccagca gctgcgcatg 960
 gagaaggaag tgatccgctg ctggttctgc aaccggcgcc agaaggagaa acgcatcaac 1020
 cctgcagtg cgcaccat gctgcccag ccaggggaagc cggcccagta cagccccat 1080
 atggtcacac ccaaggggg cgcggggacc ttaccgtgt cccaagctc cagcagtctg 1140
 agcacaacag ttactacct atcctcagct gtggggagc tccaccccag ccggacagct 1200
 20 ggagggggtg gggcggggg cgggctgcg cccccctca attccatccc ctctgtcact 1260
 cccccacccc cggccaccac caacagcaca aaccacagc ctcaaggcag ccactcggct 1320
 atcggttgt caggcctgaa cccagcagc ggg 1353

<210> 4
 <211> 451
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

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

55
 60
 65

ES 2 437 224 T3

Gly Leu Ala Met Gly Lys Leu Tyr Gly Asn Asp Phe Ser Gln Thr Thr
 210 215 220
 Ile Ser Arg Phe Glu Ala Leu Asn Leu Ser Phe Lys Asn Met Cys Lys
 225 230 235 240
 5 Leu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Trp Leu Asn Asp Ala Glu Thr Met Ser
 245 250 255
 Val Asp Ser Ser Leu Pro Ser Pro Asn Gln Leu Ser Ser Pro Ser Leu
 260 265 270
 Gly Phe Asp Gly Leu Pro Gly Arg Arg Arg Lys Lys Arg Thr Ser Ile
 275 280 285
 10 Glu Thr Asn Val Arg Phe Ala Leu Glu Lys Ser Phe Leu Ala Asn Gln
 290 295 300
 Lys Pro Thr Ser Glu Glu Ile Leu Leu Ile Ala Glu Gln Leu Arg Met
 305 310 315 320
 15 Glu Lys Glu Val Ile Arg Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Glu
 325 330 335
 Lys Arg Ile Asn Pro Cys Ser Ala Ala Pro Met Leu Pro Ser Pro Gly
 340 345 350
 Lys Pro Ala Ser Tyr Ser Pro His Met Val Thr Pro Gln Gly Gly Ala
 355 360 365
 20 Gly Thr Leu Pro Leu Ser Gln Ala Ser Ser Ser Leu Ser Thr Thr Val
 370 375 380
 Thr Thr Leu Ser Ser Ala Val Gly Thr Leu His Pro Ser Arg Thr Ala
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Pro Pro Leu Asn Ser Ile
 405 410 415
 25 Pro Ser Val Thr Pro Pro Pro Pro Ala Thr Thr Asn Ser Thr Asn Pro
 420 425 430 435
 Ser Pro Gln Gly Ser His Ser Ala Ile Gly Leu Ser Gly Leu Asn Pro
 440 445
 Ser Thr Gly
 450

30 <210> 5
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 5

atggttcact ccagcatggg ggctccagaa ataagaatgt ctaagcccct ggaggccgag 60
 aagcaaggtc tggactcccc atcagagcac acagacaccg aaagaaatgg accagacact 120
 40 aatcatcaga acccccacaaa taagacctcc ccatttctcg tgtccccaac tggccccagt 180
 acaaagatca aggctgaaga cccagtgagg gattcagccc cagcagcacc cctgccccct 240
 cagccggccc agcctcatct gccccagggc caactcatgt tgacgggagc ccagctagct 300
 ggggacatac agcagctcct ccagctccag cagctgggtg ttgtgtcagg ccaccacctc 360
 cagccacctg ctcagttcct gctaccgcag gccagcaga gccagccagg cctgctaccg 420
 45 acaccaaatc tattccagct acctcagcaa acccagggag ctcttctgac ctcccagccc 480
 cgggccgggc tccccacaca gcccccaaaa tgcttgagc caccatcca ccccgaggag 540
 cccagtgatc tggaggagct ggagcaattc gccgcacct tcaagcaacg ccgcatcaag 600
 ctgggcttca cgcagggtga tgtgggctg gccatgggca agctctacgg caacgacttc 660
 agtcagacga ccatttcccg cttcgaggcc ctcaacctga gcttcaagaa catgtgcaaa 720
 50 ctcaagcccc tcttgagaaa gtggctcaac gatgcagaga ctatgtctgt ggactcaagc 780
 ctgccagccc ccaaccagct gagcagcccc agcctgggtt tcgacggcct gcccggccgg 840
 agacgcaaga agaggaccac catcgagaca aacgtccgct tcgccttaga gaagagtttt 900
 ctagcgaacc agaagcctac ctcagaggag atcctgctga tcgcccagca gctgcgcatg 960
 gagaaggaag tgatccgcgt ctggttctgc aaccggcgcc agaaggagaa acgcatcaac 1020
 55 ccctgcagtg cgccccccat gctgcccagc ccagggaaagc oggcccagcta cagcccccat 1080
 atggtcacac cccaaggggg cgcggggacc ttaccgttgt cccaagcttc cagcagctctg 1140
 agcacaacag ttactacctt atcctcagct gtggggagcg tccaccccag ccggacagct 1200

 ggagggggtg gggggggggg cggggctgcg cccccctca attccatccc ctctgtcact 1260
 cccccacccc cggccaccac caacagcaca aaccccagcc ctcaaggcag ccactcggtc 1320
 60 atcggcttgt caggcctgaa cccagcagc ggg 1353

65

ES 2 437 224 T3

<210> 6
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 6

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

60

<210> 7
 <211> 768

65

<212> ADN

ES 2 437 224 T3

<213> *Homo sapiens*
<400> 7

5 atgctctggc aaaaaccac agctccggag caagccccag ccccggcccg gccataccag 60
 ggcgtccgtg tgaaggagcc agtgaaggaa ctgctgagga ggaagcgagg ccacgccagc 120
 agtggggcag cacctgcacc tacggcgggtg gtgctgcccc atcagcccct ggcgacctac 180
 accacagtgg gtccttctctg cctggacatg gaaggttctg tgtctgcagt gacagaggag 240
 gctgccctgt gtgccggctg gctctcccag cccaccccgg ccaccctgca gcccttggcc 300
 10 ccatggacac cttacaccga gtatgtgccc catgaagctg tcagctgccc ctactcagct 360
 gacatgtatg tgcagcccgt gtgccccagc tacacgggtg tggggccctc ctcagtgttg 420
 gcctatgcct ctccgccact catcaccaat gtcacgacaa gaagctccgc cacgcccgca 480
 gtggggcccc cgctggaggg cccagagcac caggcacccc tcacctattt cccgtggcct 540
 cagccccttt ccacactacc cacctccacc ctgcagtacc ggcctccggc cccagcccta 600
 cctggggcccc agtttgtcca gctccccatc tctatcccag agccagtcct tcaggacatg 660
 15 gaagacccca gaagagccgc cagctcgttg accatcgaca agctgctttt ggaggaagag 720
 gatagcgacg cctatgcgct taaccacact ctctctgtgg aaggcttt 768

<210> 8
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 8

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

Phe Pro Trp Pro Gln Pro Leu Ser Thr Leu Pro Thr Ser Thr Leu Gln
 180 185 190
 Tyr Arg Pro Pro Ala Pro Ala Leu Pro Gly Pro Gln Phe Val Gln Leu
 195 200 205
 50 Pro Ile Ser Ile Pro Glu Pro Val Leu Gln Asp Met Glu Asp Pro Arg
 210 215 220
 Arg Ala Ala Ser Ser Leu Thr Ile Asp Lys Leu Leu Leu Glu Glu Glu
 225 230 235 240
 55 Asp Ser Asp Ala Tyr Ala Leu Asn His Thr Leu Ser Val Glu Gly Phe
 245 250 255

<210> 9
 <211> 768
 <212> DNA
 <213> *Mus musculus*

<400> 9
 65

ES 2 437 224 T3

```

atgctctggc aaaaatccac agctccagag caagtcctg cccaccaag gccataaccag 60
ggtgttcgag tcaaggagcc agtgaaggag ctactgagaa gaaagcgtgg ccataaccagc 120
5 gttggggcag ctgggccacc gaccgcggtg gtactgcccc accagcccct ggccacctac 180
agcactgtgg gtccttcctg ccttgacatg gaggtttctg cttccacagt gacagaggag 240
ggaacattat gtgctggctg gctctcccaa cctgccccgg ccaactctca gccattggct 300
ccatggacac cctacacgga gtatgtgtcc catgaagctg tcagctgccc ctactccact 360
gacatgtacg tgcagcctgt gtgcccagc tacacagtgg tgggaccctc ctcggtgttg 420
10 acctatgctt ctccaccact catcactaat gtcacgcaa gaagcactgc tacaccgcg 480
gtggggcccc agctggaggg tcccgagcac caggcgcccc tcacttattt cccgtggcct 540
cagccccttt ccacactgcc cacctccagc ctgcagtatc aacctcctgc cccaaccctg 600
tctgggcccc agtttgcca gctccccatc tctatcccag agccagtcct tcaggacatg 660
gatgaccca gaaggccat cagctccctg accattgaca agctgcttct ggaggaagag 720
gaaagcaaca cgtacgagct caaccacacc ctctccgtgg agggcttt 768

```

```

15 <210> 10
    <211> 256
    <212> PRT
    <213> Mus musculus

```

```

20 <400> 10

```

```

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

```

45

50

55

60

65

ES 2 437 224 T3

5 Val Gly Pro Gln Leu Glu Gly Pro Glu His Gln Ala Pro Leu Thr Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Trp Pro Gln Pro Leu Ser Thr Leu Pro Thr Ser Ser Leu Gln
 180 185 190
 Tyr Gln Pro Pro Ala Pro Thr Leu Ser Gly Pro Gln Phe Val Gln Leu
 195 200 205
 10 Pro Ile Ser Ile Pro Glu Pro Val Leu Gln Asp Met Asp Asp Pro Arg
 210 215 220
 Arg Ala Ile Ser Ser Leu Thr Ile Asp Lys Leu Leu Leu Glu Glu Glu
 225 230 235 240
 Glu Ser Asn Thr Tyr Glu Leu Asn His Thr Leu Ser Val Glu Gly Phe
 245 250 255

15
 <210> 11
 <211> 17
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Cebador delantero para clonar ácidos nucleicos que codifican cadenas peptídicas de variante humana de OCT-2
 25 <400> 11
 ggcagcatgg ttcactc 17
 30 <210> 12
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Cebador trasero para clonar ácidos nucleicos que codifican cadenas peptídicas de variante humana de OCT-2
 40 <400> 12
 gtgcaccac ttacc
 45 <210> 13
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 13
 atggttcact ccagcatggg ggetccagaa ataagaatgt ctaagcccct ggaggccgag 60
 aagcaaggtc tggactcccc atcagagcac acagacaccg aaagaaatgg accagacact 120
 aatcatcaga acccccacaaa taagacctcc ccattctccg tgtcccacac tggcccagct 180
 55 acaaagatca aggctgaaga ccccagtggc gattcagccc cagcagcacc cctgcccctc 240
 cagccggccc agcctcatct gccccaggcc caactcatgt tgacgggcag ccagctagct 300
 ggggacatac agcagctcct ccagctccag cagctggtgc ttgtgccagg ccaccacctc 360
 cagccacctg ctcaagttcct gctaccgcag gccagcagca gccagccagg cctgctaccg 420
 acaccaaatac tattccagct acctcagcaa acccagggag ctcttctgac ctcccagccc 480
 60 cgggcccgggc ttcccacaca ggccgtgacc cgccctacgc tgcccgacc gcacctctcg 540
 caccgcgagc cccccaaatg cttggagcca ccataccacc ccgaggagcc cagtgatctg 600
 gaggagctgg agcaattcgc ccgcaccttc aagcaacgcc gcatcaagct gggcttcacg 660
 caggggtgatg tgggcctggc catgggcaag ctctacggca acgacttcag ccagacgacc 720
 atttcccgtc tcgaggccct caacctgagc ttcaagaaca tgtgcaaact caagcccctc 780
 65 ctggagaagt ggctcaacga tgcagagact atgtctgtgg actcaagcct gccagcccc 840

ES 2 437 224 T3

5 aaccagctga gcagccccag cctgggtttc gacggcctgc ccggccggag acgcaagaag 900
 aggaccagca tcgagacaaa cgtccgcttc gccttagaga agagttttct agcgaaccag 960
 aagcctacct cagaggagat cctgctgatc gccgagcagc tgcacatgga gaaggaagtg 1020
 atccgcgtct ggttctgcaa ccggcgccag aaggagaaac gcatcaacct ctgcagtgcg 1080
 gccccatgc tgcccagccc agggaagccg gccagctaca gccccatat ggtcacaccc 1140
 caagggggcg cggggacctt accgttgctc caagcttcca gcagtctgag cacaacagtt 1200
 actaccttat cctcagctgt ggggacgctc caccaccagcc ggacagctgg aggggggtgg 1260
 ggcggggggcg gggctgcgcc ccccctcaat tccatcccct ctgtcactcc cccacccccg 1320
 10 gccaccacca acagcacaaa ccccagccct caaggcagcc actcggctat cggcttgtca 1380
 ggctgaacc ccagcacggg g 1401

15 <210> 14
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 14
 Met Val His Ser Ser Met Gly Ala Pro Glu Ile Arg Met Ser Lys Pro
 1 5 10 15
 Leu Glu Ala Glu Lys Gln Gly Leu Asp Ser Pro Ser Glu His Thr Asp
 20 25 30
 Thr Glu Arg Asn Gly Pro Asp Thr Asn His Gln Asn Pro Gln Asn Lys
 35 40 45
 Thr Ser Pro Phe Ser Val Ser Pro Thr Gly Pro Ser Thr Lys Ile Lys
 50 55 60
 Ala Glu Asp Pro Ser Gly Asp Ser Ala Pro Ala Ala Pro Leu Pro Pro
 65 70 75 80
 30 Gln Pro Ala Gln Pro His Leu Pro Gln Ala Gln Leu Met Leu Thr Gly
 85 90 95
 Ser Gln Leu Ala Gly Asp Ile Gln Gln Leu Leu Gln Leu Gln Gln Leu
 100 105 110
 Val Leu Val Pro Gly His His Leu Gln Pro Pro Ala Gln Phe Leu Leu
 115 120 125
 35 Pro Gln Ala Gln Gln Ser Gln Pro Gly Leu Leu Pro Thr Pro Asn Leu
 130 135 140
 Phe Gln Leu Pro Gln Gln Thr Gln Gly Ala Leu Leu Thr Ser Gln Pro
 145 150 155 160
 Arg Ala Gly Leu Pro Thr Gln Ala Val Thr Arg Pro Thr Leu Pro Asp
 165 170 175
 40 Pro His Leu Ser His Pro Gln Pro Pro Lys Cys Leu Glu Pro Pro Ser
 180 185 190
 His Pro Glu Glu Pro Ser Asp Leu Glu Glu Leu Glu Gln Phe Ala Arg
 195 200 205
 45 Thr Phe Lys Gln Arg Arg Ile Lys Leu Gly Phe Thr Gln Gly Asp Val
 210 215 220
 Gly Leu Ala Met Gly Lys Leu Tyr Gly Asn Asp Phe Ser Gln Thr Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Phe Glu Ala Leu Asn Leu Ser Phe Lys Asn Met Cys Lys
 245 250 255
 50 Leu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Trp Leu Asn Asp Ala Glu Thr Met Ser
 260 265 270
 Val Asp Ser Ser Leu Pro Ser Pro Asn Gln Leu Ser Ser Pro Ser Leu
 275 280 285
 55 Gly Phe Asp Gly Leu Pro Gly Arg Arg Arg Lys Lys Arg Thr Ser Ile
 290 295 300
 Glu Thr Asn Val Arg Phe Ala Leu Glu Lys Ser Phe Leu Ala Asn Gln
 305 310 315 320
 Lys Pro Thr Ser Glu Glu Ile Leu Leu Ile Ala Glu Gln Leu His Met
 325 330 335
 60

65

ES 2 437 224 T3

Glu Lys Glu Val Ile Arg Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Glu
 340 345 350
 Lys Arg Ile Asn Pro Cys Ser Ala Ala Pro Met Leu Pro Ser Pro Gly
 355 360 365
 Lys Pro Ala Ser Tyr Ser Pro His Met Val Thr Pro Gln Gly Gly Ala
 370 375 380
 5 Gly Thr Leu Pro Leu Ser Gln Ala Ser Ser Ser Leu Ser Thr Thr Val
 385 390 395 400
 Thr Thr Leu Ser Ser Ala Val Gly Thr Leu His Pro Ser Arg Thr Ala
 405 410 415
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Pro Pro Leu Asn Ser Ile
 420 425 430
 10 Pro Ser Val Thr Pro Pro Pro Pro Ala Thr Thr Asn Ser Thr Asn Pro
 435 440 445
 Ser Pro Gln Gly Ser His Ser Ala Ile Gly Leu Ser Gly Leu Asn Pro
 450 455 460
 15 Ser Thr Gly
 465

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <221> inseguro

<222> (2)

<223> Secuencia de ADN "octómero" de consenso enlazada por cadenas peptídicas de OCT-2. N es cualquier ácido nucleico.

25 <400> 15

tnatttgcatt

<210> 16

30 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

35 <223> Cinco residuos de carboxi-terminal de cadena peptídica variante de OCT-2

<400> 16

Asn Pro Ser Thr Gly
1 5

40 <210> 17

<211> 5

<212> PRT

45 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cinco residuos de carboxi-terminal de cadena peptídica variante de OCT-2

50 <400> 17

Asn Pro Ser Ala Gly
1 5

55 <210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

60 <220>

<221> inseguro

<222> (4)

<223> Cinco residuos de carboxi-terminal de cadena peptídica variante de OCT-2 donde Xaa puede ser cualquiera

65 de los veinte aminoácidos que ocurren de manera natural

ES 2 437 224 T3

<400> 18

Asn Pro Ser Xaa Gly
1 5

5

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Veinte residuos de carboxi-terminal de cadena peptídica de *Homo sapiens* tipo salvaje/OCT-arquetipo

<400> 19

15

Pro Gly Leu Trp Trp Asn Pro Ala Pro Tyr Gln Pro
1 5 10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica una cadena peptídica que comprende una secuencia de aminoácido, donde el ácido nucleico codifica una cadena peptídica que tiene:
- (i) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4; o
(ii) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.
- 10 **2.** Una cadena peptídica aislada que comprende una secuencia de aminoácido, donde la cadena peptídica tiene:
- (i) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4; o
(ii) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.
- 15 **3.** Una célula que comprende el vector de expresión de la reivindicación 1.
- 4.** Un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de:
- 20 a) proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2;
b) proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y
25 c) expresar la primera cadena peptídica codificada por el primer ácido nucleico en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.
- 30 **5.** Un método in vitro de incremento de expresión de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de:
- a) proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2;
b) proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los
35 residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido;
c) proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 10; y
40 d) expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la expresión del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer y segundo ácido nucleico.
- 45 **6.** El método in vitro de la reivindicación 4 ó 5 donde los primeros cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 17.
- 7.** El método in vitro de la reivindicación 4, 5 ó 6 donde la primera cadena peptídica tiene:
- (i) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 4; o
50 (ii) la secuencia de aminoácido mostrada en SEQ ID NO: 6.
- 8.** El método in vitro de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7 donde la célula eucariótica es:
- (i) una célula de mieloma.
55 (ii) seleccionada del grupo consistente en células SP2/0, C463A y CHO.
- 9.** El método in vitro de una cualquiera de las reivindicaciones 4-8 donde el gen receptivo a OCT-2 es un gen de anticuerpo.
- 60 **10.** Un método in vitro de incremento de transcripción de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2;
65 (b) proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 ó 6, donde los cinco residuos de

aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido; y
(c) expresar la primera cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer ácido nucleico.

5
11. Un método in vitro de incremento de transcripción de un gen receptivo a OCT-2 por una célula eucariótica que comprende las etapas de:

- 10 (a) proporcionar una célula eucariótica que comprende un gen receptivo a OCT-2;
(b) proporcionar a la célula eucariótica un primer ácido nucleico que comprende un ácido nucleico que codifica una primera cadena peptídica que tiene una secuencia de aminoácido con al menos 90% de identidad con los residuos de aminoácido 1 a 447 de SEQ ID NO: 4 ó 6, donde los cinco residuos de aminoácido en la carboxi-terminal de la primera cadena peptídica comprenden la secuencia de aminoácido
15 Asparagina-Prolina-Serina-Xaa-Glicina (SEQ ID NO: 18) donde Xaa es cualquier L-aminoácido;
(c) proporcionar a la célula eucariótica un segundo ácido nucleico que codifica una segunda cadena peptídica que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO. 10; y
(d) expresar la primera cadena peptídica y la segunda cadena peptídica en la célula eucariótica por lo que la transcripción del gen receptivo a OCT-2 aumenta en relación con una célula eucariótica de control a la que no se le proporcionó el primer y segundo ácido nucleico.

20
12. El método in vitro de la reivindicación 10 u 11 donde la célula eucariótica se selecciona del grupo consistente en SP2/0, C463A y CHO.

25 **13.** El método in vitro de la reivindicación 12 donde la célula eucariótica es C463A.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

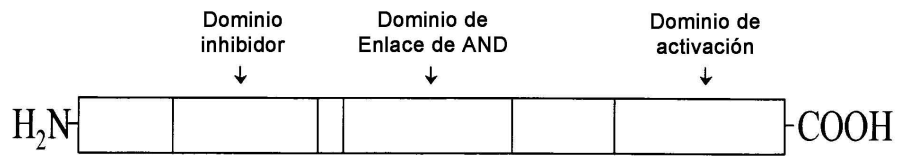


Fig. 3

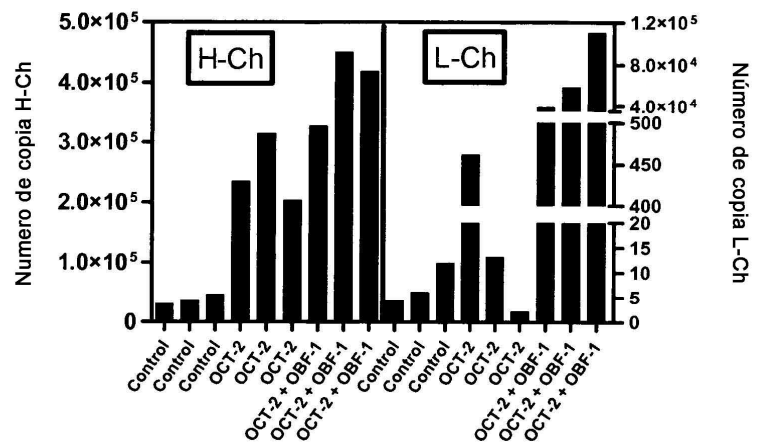


Fig. 4

