

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 417**

51 Int. Cl.:

C07K 14/50 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 9/24 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2009 E 09706624 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2247614**

54 Título: **Métodos y composiciones que utilizan polipéptidos de fusión Klotho-FGF**

30 Prioridad:

28.01.2008 US 63015

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

24.07.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GLASS, DAVID y
HU, SHOU-IH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 479 417 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones que utilizan polipéptidos de fusión Klotho-FGF

1. Antecedentes

El gen alfa-Klotho codifica una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplasmático corto. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho comprende dos subdominios denominados como KL-D1 y KL-D2. Estos dos subdominios comparten homología de secuencia con la β -glucosidasa de bacterias y plantas. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho se puede enlazar a la superficie de la célula mediante el dominio transmembrana o se puede escindir y liberar dentro del medio extracelular. La escisión del dominio extracelular parece ser facilitado por las bajas concentraciones extracelulares locales de Ca^{2+} .

Además de alfa-Klotho, se ha identificado un homólogo de alfa-Klotho, beta-Klotho, (Ito y colaboradores, *Mech. Dev.* 98: 115 - 9 (2000)). Beta-Klotho también es una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada con los subdominios extracelulares KL-D1 y KL-D2.

Se ha demostrado que la modulación de la expresión de alfa-Klotho produce características relacionadas con el envejecimiento en mamíferos. Ratones homocigóticos para una mutación de pérdida de función en el gen alfa-Klotho desarrollan características que se parecen al envejecimiento humano, incluyendo un período de vida más corto, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, y osteoporosis (Kuro-o y colaboradores, *Nature*, 390: 45 - 51 (1997)). En contraste, la sobreexpresión del gen alfa-Klotho en ratones extiende el período de vida y aumenta la resistencia al estrés oxidativo en relación con los ratones de tipo silvestre (Kurosu y colaboradores, *Science* 309: 1829 - 1833 (2005); Yamamoto y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 280: 38029 - 38034 (2005)). Las posibles aplicaciones médicas de Klotho y la participación de Klotho en el metabolismo de la vitamina D y minerales ha sido revisado por Ureña-Torres y colaboradores (*Kidney International* (2007) 71, 730 - 737).

Los factores de crecimiento de fibroblastos (los FGF) constituyen una familia de factores de crecimiento de polipéptidos homólogos expresados en muchos organismos (Ornitz e Itoh, *Genome Biol.* 2: revisiones, 3005.1 - 3005.12 (2001)). Entre las especies de vertebrados, los FGF están altamente conservados tanto en la estructura del gen como en la secuencia de aminoácidos, con una identidad de aminoácidos entre 13 al 71% entre sí. En los seres humanos, existen 22 miembros conocidos de la familia del FGF (FGF15 es el ortólogo de ratón del FGF19 humano, y, por consiguiente, no existe FGF15 humano). Durante el desarrollo temprano, los FGF regulan la proliferación, migración, y diferenciación celular, pero en el organismo adulto, los FGF mantienen la homeostasis, actúan en la reparación del tejido, y responden a lesiones.

Los FGF funcionan como factores de crecimiento mediante el enlace, y por lo tanto la activación de los receptores del FGF de la superficie de la célula. Los receptores del FGF (FGFR) son receptores de tirosina quinasa que activan la transducción de la señal a través de la autofosforilación del FGFR, la fosforilación del FRS2 (sustrato 2 del receptor del FGF) y ERK1/2 (proteína quinasa 1/2 regulada por una señal extracelular), y la activación de Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano 1). Los FGF también tienen una alta afinidad por los proteoglicanos de sulfato de heparina. Cuando se enlazan con los FGF, el sulfato de heparina mejora la activación de los FGFR.

Estudios recientes han demostrado características biológicas sorprendentemente similares entre ratones deficientes en FGF23 y ratones deficientes en alfa-Klotho (Shimada y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 113: 561 - 568 (2004); Yoshida y colaboradores, *Endocrinology* 143: 683 - 689 (2002)), lo que indica una interferencia funcional entre FGF23 y alfa-Klotho. Estos estudios condujeron a la identificación de alfa-Klotho como un compañero obligatorio de FGF23, en términos tanto de enlace como de señalización a través de sus receptores del FGF similares (Urakawa y colaboradores, *Nature* 22: 1524 - 6 (2007)). El gen alfa-Klotho se expresa principalmente en riñón, glándula paratiroidea, y plexo coroideo. Se plantea la hipótesis de que la expresión específica en el tejido de alfa-Klotho restringe la activación de la señalización de FGF23 para estos tejidos.

De una manera similar a FGF23/alfa-Klotho, beta-Klotho es un compañero obligatorio de FGF19 y FGF21, tanto en el enlace como en la señalización a través de sus receptores del FGF similares respectivos (Ogawa y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 104: 7432 - 7 (2007); Lin y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 282: 27227 - 84 (2007); y Wu y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 282: 29069 - 72 (2007)). Estos estudios también han demostrado el involucramiento de beta-Klotho en la regulación de la actividad metabólica específica del tejido. Inicialmente se demostró que beta-Klotho actúa con FGF21 como un cofactor para regular el metabolismo de carbohidratos y lípidos en el tejido adiposo. Beta-Klotho en conjunto con FGF19 regula el metabolismo del ácido biliar en el hígado, explicando por consiguiente la elevada síntesis de bilis en los ratones deficientes en beta-Klotho (Ito y colaboradores, *J Clin Invest.* Agosto 2005; 115(8): 2202 - 8).

La patente de los Estados Unidos No. 6.579.850 describe polipéptidos y composiciones que comprenden un polipéptido alfa-Klotho. Se divulgan polipéptidos alfa-Klotho humanos y de ratón. La patente también da a conocer que las composiciones que comprenden los polipéptidos son útiles en el tratamiento de un síndrome que se parece al envejecimiento prematuro, en el tratamiento de enfermedades de adultos, y en la supresión del envejecimiento.

La patente de los Estados Unidos No. 7.223.563 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia del polipéptido FGF23, o células recombinantes que comprenden este ácido nucleico aislado. La patente se refiere además a métodos de diagnóstico y tratamiento de trastornos hipofosfatémicos e hiperfosfatémicos, osteoporosis, dermatomiositis, y arteriopatía coronaria.

La patente de los Estados Unidos No. 7.259.248 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia del polipéptido FGF21. La patente se refiere además a métodos de diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad hepática, condiciones relacionadas con la función tímica, y métodos de tratamiento de condiciones de los testículos.

2. Resumen de la invención

La presente invención se refiere a polipéptidos de fusión Klotho. Los polipéptidos de fusión Klotho de la presente invención se forman a partir de una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma y un factor de crecimiento de fibroblastos 23 o un fragmento activo del mismo.

Se divulgan además un polipéptido de fusión que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo. El dominio extracelular de Klotho se puede derivar a partir de cualquiera de las isoformas alfa o beta Klotho. El componente del FGF del polipéptido de fusión Klotho se describe primordialmente con referencia al factor de crecimiento de fibroblastos 19, al factor de crecimiento de fibroblastos 21, y al factor de crecimiento de fibroblastos 23. El lector de la presente solicitud puede asumir que cada uno de cada combinación del dominio extracelular alfa o beta con cada proteína del FGF humano o un fragmento activo de la misma son individualmente y específicamente contemplados.

De acuerdo con la presente invención, el dominio extracelular de la proteína Klotho puede incluir uno o ambos de los dominios KL-D1 y KL-D2 de una proteína alfa Klotho. En algunas forma de realizaciones, el polipéptido de fusión alfa-Klotho de la invención tiene al menos dos subdominios extracelulares. Por ejemplo, los dos subdominios extracelulares pueden ser dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem, dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem, o un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2. En una forma de realización, el polipéptido de fusión de la invención comprende los aminoácidos 28 a 292 de la proteína alfa-Klotho de longitud completa.

De acuerdo con la presente invención, un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa Klotho y un FGF-23 o un fragmento activo del mismo se pueden enlazar entre si de una manera covalente, por ejemplo, se pueden enlazar o fusionar químicamente en el marco mediante un enlace peptídico. También se pueden enlazar por medio de un enlazador. Los ejemplos no limitantes del enlazador de polipéptidos son las SEQ ID NOs: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y 18. Estos enlazadores pueden comprender al menos una y hasta aproximadamente 30 repeticiones de las SEQ ID NOs: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18.

De acuerdo con la presente invención, el subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 se pueden enlazar operativamente entre sí en una variedad de orientaciones y formas. Por ejemplo, el subdominio extracelular de la proteína alfa-Klotho se puede enlazar operativamente al terminal N del factor de crecimiento de fibroblastos 23 o, de una forma alternativa, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 se puede enlazar operativamente al terminal N de un subdominio extracelular de la proteína alfa-Klotho.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de una proteína alfa-Klotho y un enlazador. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho y un enlazador. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho y un enlazador. Las composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de fusión de la invención, y sus usos para el tratamiento o la prevención de condiciones relacionadas con la edad son también abarcadas por la presente invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a FGF-23. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a FGF-23. En otra forma de realización, la presente invención proporciona sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a FGF-23 sin péptido de señal. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la

proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a FGF-23 sin péptido de señal.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q). En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q). En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal; (2) un enlazador; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal; (2) un enlazador; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En algunas formas de realización, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID No: 44 o SEQ ID No: 45); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43). En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43). En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19, 20, 40 o 41. En algunas formas de realización, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende una proteína del FGF humano o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sin el péptido de señal); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43); y los usos de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43); y los usos de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19, 20, 40 o 41; y los usos de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende FGF-23 y sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y los usos de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de

condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende FGF-23 y sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); y un enlazador que comprende la SEQ ID No: 11; y los usos de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende (por ejemplo, como un único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende una alfa-Klotho o un fragmento activo de la misma y una proteína FGF-23 humana o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sin el péptido de señal); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de fusión de la invención, y sus usos para el tratamiento o la prevención de condiciones relacionadas con la edad (por ejemplo, atrofia muscular) son también abarcadas por la presente invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es al menos 95% idéntico a la SEQ ID No: 19. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es al menos 95% idéntico a la SEQ ID NO: 20.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es al menos 95% idéntico a la SEQ ID NO: 40. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es al menos el 95% idéntico a la SEQ ID NO: 41.

Adicionalmente se divulga un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) al FGF-19 o a un fragmento activo del mismo. Además se divulga un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) al FGF-19 o a un fragmento activo del mismo. En otro aspecto, se divulga un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) al FGF-21 o a un fragmento activo del mismo. En aún otro aspecto, se divulga un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente a través de un enlazador) al FGF-21 o a un fragmento activo del mismo.

La invención proporciona secuencias de ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los polipéptidos de fusión Klotho descritos en la presente invención, y células huésped que contienen los ácidos nucleicos.

La invención también proporciona una composición que tiene cualquiera de los polipéptidos de fusión alfa-Klotho contemplados en la presente invención. Las composiciones de la invención pueden incluir además heparina.

La invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo. A un individuo (por ejemplo, un ser humano) se le administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, para tratar o prevenir la condición relacionada con la edad. En particular, se divulga un método para el tratamiento o la prevención de pérdida de masa muscular que comprende la administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano) de una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de fusión que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo).

Adicionalmente, se divulga un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico en un individuo. A un individuo se le administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión de la invención, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo), con el fin de tratar el trastorno metabólico. Además se divulga un polipéptido de fusión de la invención que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína beta-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos 21 es útil para el tratamiento de un trastorno metabólico.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatemia o calcinosis en un individuo. Se administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir la hiperfosfatemia o la calcinosis. En particular, un polipéptido de fusión Klotho de la invención que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos 23 es útil para el tratamiento de hiperfosfatemia o calcinosis.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. Se administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho (por ejemplo, una proteína alfa-Klotho) y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir una enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) en un individuo. Se administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho (por ejemplo, una proteína alfa-Klotho) y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir cáncer, o cáncer de mama.

La presente invención proporciona polipéptidos de fusión que comprenden al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un FGF o un fragmento activo del mismo, para uso en medicina. En una forma de realización, la presente invención proporciona polipéptidos de fusión que comprenden al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un FGF-23 o un fragmento activo del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular. También se divulga un método para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad (por ejemplo, atrofia muscular), el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende una proteína Klotho soluble.

También se divulgan kits para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico en un individuo. El kit incluye instrucciones para su uso y un polipéptido de fusión Klotho purificado que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos.

3. Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra varias formas de realización diferentes de polipéptidos de fusión Klotho que incluyen polipéptidos de la invención. Los polipéptidos de fusión representados incluyen uno o más subdominios extracelulares de Klotho operativamente enlazados a un factor de crecimiento de fibroblastos. Los polipéptidos que contienen uno o más subdominios extracelulares de Klotho incluyen, por ejemplo, un dominio extracelular de Klotho (por ejemplo, 1 a 982 aminoácidos del Klotho humana), o un fragmento activo de Klotho.

La Figura 2 ilustra las secuencias de aminoácidos y de ácidos nucleicos de varios polipéptidos de fusión Klotho incluyendo aquellos de la invención y los componentes de los mismos (por ejemplo, el dominio extracelular de Klotho, FGF).

Las Figuras 3A-3C ilustran la expresión proteica de una proteína de fusión de sKlotho-FGF23. La Figura 3A muestra que se detectó la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 en un medio acondicionado mediante transferencias tipo Western con anticuerpos anti-FGF23. La Figura 3B muestra que se detectó la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 en un medio acondicionado mediante SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie. La Figura 3C muestra una proteína de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis altamente purificada, analizada mediante SDS-PAGE y teñida con azul de Coomassie.

La Figura 4 ilustra los resultados de un ensayo de luciferasa de Egr-1 que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con un medio acondicionado que contiene ya sea un polipéptido de fusión Klotho, únicamente un polipéptido FGF-23, únicamente un polipéptido Klotho soluble (sKlotho), y un polipéptido Klotho soluble en combinación con un polipéptido FGF-23 en ausencia o en la presencia de heparina (20 µg/ml).

Las Figuras 5A-5B ilustran los resultados de un ensayo de luciferasa de Egr-1 que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con un polipéptido de fusión Klotho purificado, un polipéptido FGF-23, o un polipéptido Klotho soluble en ausencia o en presencia de heparina. La Figura 5A muestra los resultados de un experimento que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas solo con FGF-23, sKlotho-His (10 nM o 20 nM), y una combinación de FGF-23 y sKlotho-His (10 nM o 20 nM) en ausencia o en presencia de heparina (20 µg/ml). La Figura 5B muestra la actividad reportera de luciferasa de Egr-1 en células tratadas con una fusión de sKlotho-FGF23-His (0 nM; 0,6 nM; 1,21 nM; 2,41 nM; 4,83 nM; 9,65 nM; y 19,3 nM).

Las Figuras 6A-6B ilustran el efecto del tratamiento con un polipéptido de fusión sKlotho purificado sobre células musculares C2C12. La Figura 6A muestra las mediciones del diámetro del miotubo en células musculares C2C12 tratadas ya sea con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml), o un polipéptido de fusión Klotho purificado (20 nM), en ausencia o en presencia de dexametasona (100 µM). La Figura 6B muestra la fosforilación de las proteínas de la ruta de señalización en células musculares C2C12 mediante IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml), o un polipéptido de fusión Klotho purificado (20 nM), en ausencia o en presencia de rapamicina (40 nM).

4. Descripción detallada

La presente invención se refiere a métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad y trastornos metabólicos. Los polipéptidos de fusión de la invención incluyen una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma operativamente enlazados a un polipéptido de factor de crecimiento de fibroblastos 23 o un fragmento activo del mismo. Las proteínas de fusión Klotho o sKlotho de la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de una variedad de condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión sanguínea alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, menor expectativa de vida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglicemia y obesidad.

La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que a pesar de las limitaciones físicas (por ejemplo, el tamaño grande de ambos polipéptidos, Klotho y FGF), los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF son altamente efectivos en la activación de un receptor del FGF. Este hallazgo es inesperado dado que la fusión de estas dos proteínas probablemente interferiría con la heterodimerización y, por consiguiente, con las actividades de las proteínas; por ejemplo, los dominios de enlazamiento de las proteínas se pueden perturbar por la fusión, o las proteínas se pueden orientar mal espacialmente si se juntan en una formación "cis".

Los polipéptidos de fusión de alfa-Klotho-FGF-23 descritos en la presente invención son convenientes debido a que permiten la administración de una sola proteína terapéutica que tiene una mejor actividad comparada con alfa-Klotho o FGF-23 administrados solos o juntos como polipéptidos separados. El uso de alfa-Klotho y FGF-23 como un único polipéptido de fusión en lugar de como dos polipéptidos separados (es decir, un polipéptido Klotho y un polipéptido FGF separado) es más efectivo en la activación del receptor del FGF.

Definiciones

"Polipéptido Klotho", "proteína Klotho", o "Klotho", como se utiliza en la presente invención, incluye fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes, y compuestos químicamente modificados, o híbridos de los mismos de "Klotho" de tipo silvestre. Un fragmento activo de Klotho tiene la capacidad para enlazarse a un polipéptido FGF. En términos generales, un polipéptido activo Klotho contiene al menos un subdominio de Klotho (por ejemplo, KL-D1 y KL-D2). Klotho de tipo silvestre tiene la secuencia de aminoácidos como se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de polipéptidos Klotho adecuados para uso con la presente invención incluyen alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2) y beta-Klotho (SEQ ID NO: 4). Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos del alfa-Klotho y del beta-Klotho se encuentran en la base de datos del GenBank con el número de acceso NM_004795; NP_004786, y NM_175737; NP_783864, respectivamente. Los polipéptidos Klotho incluyen aquéllos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 6.579.850. Los polipéptidos Klotho incluyen aquéllos de otras especies además de los seres humanos, incluyendo alfa-Klotho de ratón (NP_038851), rata (NP_112626), conejo (NP_001075692), y beta-Klotho de ratón (NP_112457). Las especies que se predice que tienen alfa-Klotho incluyen chimpancé (XP_522655), macaco (XP_001101127), caballo (XP_001495662), vaca (XP_001252500), ornitorrinco (XP_001510981), y pollo (XP_417105). Las especies que se predice que tienen beta-Klotho incluyen chimpancé (XP_526550), macaco (XP_001091413), caballo (XP_001495248), perro (XP_536257), rata (XP_001078178), ornitorrinco (XP_001512722), y pollo (XP_423224). Los polipéptidos Klotho tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o de la SEQ ID NO: 4; es decir, al menos el 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más, idéntica a las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o de la SEQ ID NO: 4, o un fragmento activo de las mismas.

"Polipéptido de fusión" o "proteína de fusión", como se utilizan en la presente invención, significan un polipéptido que comprende dos o más polipéptidos diferentes o fragmentos activos de los mismos que no están presentes en forma natural en el mismo polipéptido. En algunas formas de realización, los dos o más polipéptidos diferentes se enlazan operativamente entre sí de una manera covalente, por ejemplo, se enlazan químicamente o se fusionan en el marco mediante un enlace peptídico. Como se utiliza en la presente invención, un "polipéptido de fusión Klotho" es un polipéptido de fusión que incluye una secuencia de aminoácidos de un polipéptido Klotho o un fragmento activo del mismo.

"Factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGF" se utilizan de una manera intercambiable en la presente invención, y se refieren a los polipéptidos que regulan la proliferación, migración y diferenciación, homeostasis celular, reparación del tejido y respuesta a las lesiones en un animal, incluyendo un sujeto humano. Los FGF tienen la capacidad para enlazarse a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y regular su actividad, incluyendo autofosforilación de FGFR, fosforilación de FRS2 (sustrato 2 del receptor del FGF) y ERK1/2 (proteína quinasa 1/2 regulada por una señal extracelular), y activación de Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano 1). El término "FGF" incluye fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes, y compuestos químicamente modificados, o híbridos de los

mismos del "FGF" de tipo silvestre, por ejemplo, como se conoce en el arte, y como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7.223.563 y en la patente de los Estados Unidos No. 7.259.248. El FGF de tipo silvestre tiene una secuencia de aminoácidos como se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de factores de crecimiento de fibroblastos adecuados para uso con la presente invención incluyen el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19; SEQ ID NO: 31), el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21; SEQ ID NO: 33), y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23; SEQ ID NO: 35). Los polipéptidos del FGF incluyen aquéllos de otras especies además de los seres humanos, incluyendo los FGF de murino. En términos generales, los polipéptidos FGF tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 35; es decir, que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más, idéntica idéntica a las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 35, o fragmentos activos de las mismas.

El término "FGF", incluye fragmentos activos del polipéptido de longitud completa. Los fragmentos activos del FGF que son capaces de enlazarse a sus receptores del FGF correspondientes, se conocen en el arte, y también se contemplan para uso en la presente invención. Alguien capacitado en el arte se daría cuenta, con base en las secuencias divulgadas en la presente invención, que se pueden generar fragmentos que se traslapan de los FGF empleando tecnología recombinante convencional, por ejemplo, la que se describe en Sambrook y colaboradores, (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York) y Ausubel y colaboradores, (1997, *Current Protocols in Molecular Biology*, Green & Wiley, Nueva York). Alguien capacitado en el arte se dará cuenta, con base en la divulgación presentada en la presente invención, que se podría analizar la actividad biológica de los fragmentos del FGF mediante los métodos bien conocidos en el arte y descritos en la presente invención, incluyendo el enlazamiento con el receptor del FGF. De una manera similar, los modelos de cultivo celular que poseen la maquinaria de transducción necesaria de señales del FGF (es decir, el receptor del FGF) se pueden transfectar con fragmentos del FGF, y posteriormente se pueden analizar para determinar las alteraciones en la señalización del FGF, en relación con el FGF de tipo silvestre.

Los FGF están agrupados en siete subfamilias, con base en la homología del dominio de homología del núcleo del FGF (aproximadamente 120 aminoácidos de largo), el cual está flanqueado por las secuencias del terminal N y del terminal C que son altamente variables tanto en la longitud como en la secuencia primaria, en particular entre diferentes subfamilias del FGF (Goetz y colaboradores, *Molecular and Cellular Biology*, 2007, Volumen 27, 3417 - 3428). Un polipéptido activo FGF contiene en términos generales al menos un dominio de homología del núcleo del FGF. En algunas formas de realización, un polipéptido activo del FGF puede contener, además de un dominio de homología del núcleo del FGF, secuencias de flanqueo que pueden conferir una especificidad adicional en el enlazamiento de receptores del FGF. FGF19, FGF21, y FGF23 están agrupados en la subfamilia FGF19, debido a que la región central de estos ligandos comparte una alta identidad de secuencia en relación con otros FGF (FGF19 versus FGF21: 38% de identidad; FGF19 versus FGF23: 36% de identidad). Los miembros de la subfamilia FGF19 actúan de una forma análoga a las moléculas de señalización del sistema endocrino, y regulan diversos procesos fisiológicos poco comunes para los FGF clásicos (por ejemplo, FGF19: homeostasis del ácido biliar y energía; FGF21: metabolismo de glucosa y lípidos; y FGF 23: homeostasis de fosfato y vitamina D).

"Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGFR", como se utilizan en la presente invención, se refieren a cualquiera de los FGFR 1 a 4 conocidos en el arte, o las variantes de empalme de los mismos (por ejemplo, FGFR1c). Los ejemplos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos adecuados para uso con la presente invención incluyen al receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (por ejemplo, beta-Klotho del FGFR4), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (por ejemplo, alfa-Klotho de FGFR1c), y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (por ejemplo, alfa-Klotho del FGFR1c, alfa-Klotho del FGFR3, alfa-Klotho del FGFR4).

"Dominio extracelular", como se utiliza en la presente invención, se refiere al fragmento de una proteína transmembrana que existe fuera de una célula (por ejemplo, sin incluir la región intracelular o transmembrana). El "dominio extracelular de la proteína Klotho", "Klotho soluble", o "sKlotho" (por ejemplo, la SEQ ID NO: 7; la SEQ ID NO: 39), se refieren a un dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de enlazarse a un factor de crecimiento de fibroblastos, y/o que es capaz de hacer posible el enlace de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos mediante el enlace con el factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho corresponde a los residuos de aminoácidos 28 a 982 de la secuencia de alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y a los residuos de aminoácidos 52 a 997 de la secuencia de beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4).

"Subdominio extracelular de la proteína Klotho" y "subdominio extracelular del polipéptido Klotho" se utilizan de una manera intercambiable en la presente invención, y se refieren a una región en el dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de enlazarse a un factor de crecimiento de fibroblastos, y/o que es capaz de hacer posible el enlace de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos mediante el enlace con el factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho tiene dos subdominios homólogos que se repiten, es decir, KL-D1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58 a 506 y 517 a 953 del polipéptido alfa-Klotho de longitud

completa (SEQ ID NO: 2), y respectivamente a los residuos de aminoácidos 77 a 508 y 571 a 967 del polipéptido beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4), y son adecuados para uso con la presente invención. En términos generales, un polipéptido que contiene al menos un subdominio de Klotho es un polipéptido activo Klotho. El subdominio extracelular de Klotho para uso con el polipéptido de la invención puede ser un dominio KL-D1 de alfa-Klotho o beta-Klotho con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o de la SEQ ID NO: 37, respectivamente. Además, el dominio KL-D1 de Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más, idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o de la SEQ ID NO: 37. El subdominio extracelular de Klotho también puede ser un dominio KL-D2 del polipéptido alfa o beta-Klotho que es sustancialmente idéntico a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 o de la SEQ ID NO: 38, respectivamente. En una forma de realización adicional, el dominio KL-D2 tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más, idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 o de la SEQ ID NO: 38.

"Péptido de señal", como se utiliza en la presente invención, significa una cadena peptídica (de 3 a 60 aminoácidos de longitud) que dirige el transporte posterior a la traducción de una proteína hacia el retículo endoplasmático, y se puede escindir. Los ejemplos de péptidos de señal adecuados para uso con la presente invención incluyen el péptido de señal de Klotho (SEQ ID NO: 19) y el péptido de señal de IgG (SEQ ID NO: 20).

"Enlazador", como se utiliza en la presente invención, significa un grupo funcional (por ejemplo, químico o polipéptido) que une covalentemente a dos o más polipéptidos o ácidos nucleicos, de tal manera que se conectan entre sí. Como se utiliza en la presente invención, un "enlazador peptídico" se refiere a uno o más aminoácidos utilizados para acoplar dos proteínas entre sí (por ejemplo, para acoplar el dominio extracelular de Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23). Los enlazadores peptídicos adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los polipéptidos con las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.

"Operativamente enlazadas", como se utiliza en la presente invención, significa el enlace de dos o más biomoléculas de tal manera que se retienen al menos las funciones, actividades, y/o estructura biológicas, asociadas con las biomoléculas. Con referencia a los polipéptidos, el término significa que el enlace de dos o más polipéptidos da como resultado un polipéptido de fusión que retiene al menos algunas de las actividades individuales respectivas de cada componente del polipéptido. Los dos o más polipéptidos se pueden enlazar directamente o por medio de un enlazador. Con referencia a los ácidos nucleicos, el término significa que un primer polinucleótido se coloca en posición adyacente a un segundo polinucleótido que dirige la transcripción del primer polinucleótido cuando se enlazan las moléculas apropiadas (por ejemplo, las proteínas activadoras de la transcripción) al segundo polinucleótido.

"Se enlaza específicamente", como se utiliza en la presente invención, se refiere a la capacidad de una primera molécula para enlazarse a una molécula objetivo entre muchos tipos diferentes de moléculas a las que pueda quedar expuesta, debido a la capacidad de la primera molécula para adoptar una estructura particular que conduzca a la formación de interacciones no covalentes consigo misma y la otra molécula objetivo. La primera molécula se enlaza al objetivo, formando un complejo estable, en tanto que hay sustancialmente menos reconocimiento, contacto, o formación de complejo de la primera molécula con cualesquiera otras moléculas no específicas.

"Variante de polipéptido" o "variante de proteína", como se utilizan en la presente invención, se refieren a los polipéptidos en donde uno o más aminoácidos han sido sustituidos por aminoácidos diferentes de una secuencia de referencia. Es bien entendido en el arte que algunos aminoácidos pueden ser sustituidos por otros con propiedades ampliamente similares, sin cambiar la naturaleza de la actividad del polipéptido (sustituciones conservadoras), como se describe posteriormente en la presente invención. Estos términos también abarcan los polipéptidos en donde se han agregado o suprimido o reemplazado uno o más aminoácidos con diferentes aminoácidos, por ejemplo, isoformas de proteína. Un ejemplo de una variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23 adecuada para uso con la presente invención es la variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (R179Q).

"Composición farmacéutica", como se utiliza en la presente invención, significa una composición que contiene un compuesto (por ejemplo, un polipéptido de fusión de la invención) que se puede administrar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un individuo.

"Individuo" o "sujeto", como se utiliza en la presente invención, se referirán a un mamífero, incluyendo, pero no limitándose a, un mamífero humano o no humano, tal como un bovino, equino, canino, ovino, o felino.

"Tratar", como se utiliza en la presente invención, significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener, o estabilizar el desarrollo o el progreso de una enfermedad. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención se puede utilizar para tratar condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de

la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, aterosclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión sanguínea alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, menor expectativa de vida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

"Prevenir", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una disminución en la ocurrencia de un trastorno, o una disminución en el riesgo de adquirir un trastorno o sus síntomas asociados en un sujeto. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención se puede utilizar para prevenir condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, aterosclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión sanguínea alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, menor expectativa de vida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglicemia, y obesidad. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico. La prevención también puede ser parcial, de tal manera que la posibilidad de la ocurrencia de la condición relacionada con la edad o del trastorno metabólico en un individuo tiene menos probabilidades de presentarse que si el sujeto no hubiera recibido la presente invención.

"Enfermedad", como se utiliza en la presente invención, significa cualquier condición o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido, u órgano.

"Condición relacionada con la edad", como se utiliza en la presente invención, significa cualquier enfermedad o trastorno cuya incidencia en una población o cuya severidad en un individuo se correlacione con el avance de la edad. En una forma de realización, la condición relacionada con la edad es una enfermedad o trastorno cuya incidencia es al menos 1,5 veces más alta entre los individuos humanos mayores de 60 años de edad en relación con los individuos humanos entre las edades de 30 a 40 años, y en una población seleccionada de más de 100.000 individuos. Las condiciones relacionadas con la edad relevantes para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, aterosclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión sanguínea alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, menor expectativa de vida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad.

"Trastorno metabólico", como se utiliza en la presente invención, significa cualquier enfermedad o trastorno que dañe o interfiera con la función normal en una célula, tejido, u órgano, al afectar a la producción de energía en las células, o a la acumulación de toxinas en una célula, tejido, órgano, o individuo. Los trastornos metabólicos relevantes para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

Una "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un resultado clínico benéfico o deseado. En el contexto de la invención, es una cantidad de un polipéptido de fusión Klotho o sKlotho efectiva para producir el resultado farmacológico terapéutico o preventivo pretendido. Una dosis terapéuticamente efectiva da como resultado la prevención o la disminución del trastorno o de uno o más síntomas del trastorno, (por ejemplo, una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico). Las dosis terapéuticamente efectivas variarán dependiendo del sujeto y de la condición de la enfermedad que se esté tratando, del peso y edad del sujeto, de la gravedad de la condición de la enfermedad, de la forma de administración, y similares, los cuales pueden ser fácilmente determinados por una persona ordinariamente capacitada en el arte.

"Molécula de ácido nucleico para Klotho", como se utiliza en la presente invención es un gen que codifica una proteína Klotho. Un ejemplo de un gen Klotho humano se proporciona en el GenBank con número de acceso NM_004795 (SEQ ID NO: 1).

"Fragmento", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una porción de un polipéptido o molécula de ácido nucleico. Esta porción contiene, de preferencia, al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más de la longitud total de la molécula de ácido nucleico o polipéptido de referencia. Un fragmento puede contener 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o hasta 3000 nucleótidos o aminoácidos.

El término "sustancialmente idéntico" se refiere a un polipéptido o molécula de ácido nucleico que exhiba al menos 50% de identidad con una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en la presente invención) o con una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, cualquiera de

las secuencias de ácidos nucleicos descritas en la presente invención). De preferencia, esta secuencia es al menos 60%, 70%, 75%, 80%, u 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más, idéntica a nivel de aminoácidos o de ácido nucleico con la secuencia utilizada para comparación.

Se divulgan métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad y trastornos metabólicos. La invención proporciona un polipéptido de fusión que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho. El polipéptido de fusión comprende además un factor de crecimiento de fibroblastos 23 o un fragmento activo del mismo.

El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho puede incluir uno o ambos de los dominios KL-D1 y KL-D2. En algunas formas de realización, el polipéptido de fusión alfa-Klotho tiene al menos dos subdominios extracelulares de una proteína alfa-Klotho. Por ejemplo, los dos subdominios extracelulares pueden ser dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem, dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem, o un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2.

El subdominio extracelular de la proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (o un fragmento activo del mismo) se pueden enlazar operativamente entre sí en una variedad de orientaciones y maneras. Por ejemplo, el subdominio extracelular de la proteína Klotho se puede enlazar operativamente al terminal N del factor de crecimiento de fibroblastos, o de una manera alternativa, el factor de crecimiento de fibroblastos se puede enlazar operativamente al terminal N de al menos un subdominio extracelular de la proteína Klotho.

El polipéptido de fusión de la invención puede incluir uno o ambos de los dominios extracelulares de Klotho, es decir, KL-D1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58 a 506 y 517 a 953 del polipéptido alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2). El polipéptido de fusión puede tener un dominio KL-D1 de un polipéptido alfa-Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5. De manera específica, el polipéptido de fusión Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% o más, idéntica a la SEQ ID NO: 5. El polipéptido de fusión puede tener un dominio KL-D2 de un polipéptido alfa-Klotho con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6. De manera específica, el polipéptido de fusión Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% o más, idéntica a la SEQ ID NO: 6.

En algunas formas de realización, el polipéptido de fusión Klotho de la invención es soluble y es capaz de enlazarse a un receptor del FGF.

Los polipéptidos de fusión alfa-Klotho de la invención pueden contener un enlazador de polipéptido que conecta el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23. Los enlazadores adecuados son bien conocidos en el arte y, en términos generales, contienen varios residuos Gly y varios residuos Ser, por ejemplo, (Gly₄Ser)₃, (SEQ ID NO: 11), polipéptido Gly₄ Ser (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), Gly₂ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), y Ala Ala (SEQ ID NO: 18). En algunas formas de realización, el enlazador tendrá al menos 2 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 12, SEQ ID No: 13, SEQ ID No: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o SEQ ID NO: 18.

Cuando un enlazador de polipéptido está presente en el polipéptido de fusión alfa-Klotho de la invención, el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho se puede conectar mediante un enlace peptídico al terminal N del polipéptido enlazador con el FGF-23 conectado mediante un enlace peptídico al terminal C del enlazador de polipéptido. De manera alternativa, el FGF-23 se puede conectar mediante un enlace peptídico al terminal N del polipéptido enlazador con el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de alfa-Klotho conectado mediante un enlace peptídico al terminal C del enlazador de polipéptido. También se puede utilizar un enlazador químico para enlazar los dos polipéptidos.

El polipéptido de fusión alfa-Klotho de la invención puede incluir un péptido de señal. Los ejemplos de péptidos de señal para uso con el polipéptido de fusión alfa-Klotho incluyen, pero no se limitan a, el péptido de señal de Klotho (SEQ ID NO: 8) y el péptido de señal de IgG (SEQ ID NO: 9).

4.1. Polipéptidos de Klotho y del factor de crecimiento de fibroblastos

Se espera que los polipéptidos de fusión Klotho de la invención exhiban actividades biológicas comparables al FGF en la naturaleza, tales como el enlazamiento a un receptor del FGF e induciendo la fosforilación de un receptor del FGF, FRS2 (sustrato 2 del receptor del FGF) y ERK1/2 (proteína quinasa 1/2 regulada por señal extracelular) y activación del gen Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano 1). El FGF es un factor de crecimiento peptídico secretado que se enlaza al receptor del FGF. Las secuencias de aminoácidos y de ácido nucleico del FGF se encuentran fácilmente disponibles para aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, los ejemplos de secuencias de nucleótidos para FGF19, FGF21, y FGF23 se pueden encontrar en la base de datos del GenBank con los números

de acceso: NM_005117, NM_019113, y NM_020638, respectivamente, y en la presente invención como las SEQ ID NOs: 30, 32, y 34, respectivamente. Los ejemplos de secuencias de aminoácidos para FGF19, FGF21, y FGF23 se pueden encontrar en la base de datos del GenBank con los números de acceso: NP_005108, NP_061986, y NP_065689, respectivamente, y en la presente invención como las SEQ ID NOs: 31, 35, y 35, respectivamente. Adicionalmente, el FGF puede incluir una o más alteraciones que ayudan en la expresión de la proteína, por ejemplo, la variante de FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36).

La proteína Klotho es una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplasmático corto. Las secuencias de aminoácidos y de ácidos nucleicos de Klotho están fácilmente disponibles para aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, los ejemplos de secuencias de nucleótidos para alfa-Klotho y beta-Klotho se pueden encontrar en la base de datos del GenBank con los números de acceso: NM_004795 y NM_175737, respectivamente, y en la presente invención como las SEQ ID NOs: 7 y 8, respectivamente. Los ejemplos de secuencias de aminoácidos para alfa-Klotho y beta-Klotho se pueden encontrar en la base de datos del GenBank con los números de acceso: NP_004786 y NP_783864, respectivamente, y en la presente invención como las SEQ ID NOs: 2 y 4, respectivamente.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención se puede enlazar a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, y tiene un dominio extracelular de alfa-Klotho operativamente enlazado al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (SEQ ID NO: 35), o las variantes del mismo (las cuales incluyen la variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)).

De una manera específica, el polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir un alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2), el cual está operativamente acoplado al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (SEQ ID NO: 35) o a la variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36). Adicionalmente, se divulga el polipéptido de fusión Klotho de la invención que tiene beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), el cual está operativamente acoplado al factor de crecimiento de fibroblastos 19 (SEQ ID NO: 31).

La invención incluye homólogos de los diferentes genes y proteínas Klotho y FGF codificados por esos genes. Un "homólogo", en referencia a un gen, se refiere a una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica sobre al menos parte del gen o a su cadena complementaria o a una parte de la misma, siempre y cuando que la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que tiene sustancialmente la misma actividad/función que la proteína codificada por el gen del cual es un homólogo. Los homólogos de los genes descritos en la presente invención se pueden identificar mediante el porcentaje de identidad entre las secuencias de aminoácidos o nucleótidos para los homólogos putativos, y las secuencias para los genes o proteínas codificadas por ellas (por ejemplo, las secuencias de nucleótidos para los genes que codifican Klotho y FGF o sus cadenas complementarias). El porcentaje de identidad se puede determinar, por ejemplo, mediante inspección visual, o utilizando diferentes programas informáticos conocidos en la técnica, o como se describe en la presente invención. La identidad de secuencia se mide típicamente utilizando un software de análisis de secuencias (por ejemplo, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP, o PILEUP/PRETTYBOX). Este software empareja las secuencias idénticas o similares mediante la asignación de grados de homología con diferentes sustituciones, supresiones, y/u otras modificaciones. Las sustituciones conservadoras típicamente incluyen sustituciones dentro de los siguientes grupos: glicina, alanina; valina, isoleucina, leucina; ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina; serina, treonina; lisina, arginina; y fenilalanina, tirosina. En un ejemplo de enfoque para determinar el grado de identidad, se puede utilizar un programa BLAST, con un puntaje de probabilidad entre e^{-3} y e^{-100} que indica una secuencia estrechamente relacionada.

Como se utilizan en la presente invención, los términos "homología" y "homólogo" no se limitan a la designación de las proteínas que tienen un ancestro genético teórico común, sino que incluyen las proteínas que pueden estar genéticamente no relacionadas que, no obstante, han evolucionado para llevar a cabo funciones similares y/o para tener estructuras similares. La homología funcional con las diferentes proteínas descritas en la presente invención, también abarca las proteínas que tienen una actividad de la proteína correspondiente, de la cual es un homólogo. Para que las proteínas tengan una homología funcional, no se requiere que tengan una identidad significativa en sus secuencias de aminoácidos, sino más bien, las proteínas que tienen una homología funcional son definidas de esta manera por tener actividades similares o idénticas. Por ejemplo, con respecto a una molécula de Klotho, el polipéptido debe tener las características funcionales de enlazamiento a un polipéptido del FGF, y debe hacer posible el enlace del FGF a un FGFR. Con respecto a una molécula del FGF, el polipéptido debe tener las características funcionales de enlazamiento a un FGFR, y debe provocar la activación del FGFR (por ejemplo, fosforilación). Los ensayos para evaluar el enlazamiento del FGF con el receptor del FGF y/o la activación de la ruta de señalización del FGF se conocen en la técnica, y se describen en la presente invención (véase el Ejemplo 2). Los ensayos para evaluar la actividad de Klotho también se conocen en la técnica y se describen en la presente invención (por ejemplo, el enlazamiento a un polipéptido del FGF). Las proteínas con una homología estructural se definen por tener una estructura terciaria (o cuaternaria) análoga, y no necesariamente requieren de la identidad de aminoácidos o de la identidad de ácidos nucleicos para que los genes las codifiquen. En ciertas circunstancias, los

homólogos estructurales pueden incluir proteínas que mantengan la homología estructural solamente en el sitio activo o en el sitio de enlace de la proteína.

Además de la homología estructural y funcional, la presente invención abarca además proteínas que tienen identidad de aminoácidos con las diferentes secuencias de aminoácidos de Klotho y FGF descritas en la presente invención. Para determinar el porcentaje de identidad/homología de dos secuencias de aminoácidos, se alinean las secuencias con el fin de lograr una comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir huecos en la secuencia de aminoácidos de una proteína para la alineación óptima con la secuencia de aminoácidos de otra proteína). Luego se comparan los residuos de aminoácidos en las posiciones de los aminoácidos correspondientes. Cuando una posición en una secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido que la posición correspondiente en la otra, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = # de posiciones idénticas / # total de posiciones multiplicado por 100).

Las secuencias de aminoácidos de las moléculas de la invención descritas en la presente invención, tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 95% o más, idénticas u homólogas a una secuencia de aminoácidos descrita en la presente invención.

Las secuencias de ácido nucleico de las moléculas de la invención descritas en la presente invención, tienen una secuencia de nucleótidos que se hibrida a, o es al menos aproximadamente 95% o más, idéntica u homóloga a una secuencia de nucleótidos descrita en la presente invención.

Las moléculas de ácido nucleico apropiadas para uso en los polipéptidos de fusión de la invención, pueden tener una secuencia de nucleótidos de Klotho o FGF que se hibride bajo condiciones severas con el complemento de una molécula de ácido nucleico que codifica Klotho o FGF, respectivamente. Como se utiliza en la presente invención, el término "se hibrida bajo condiciones severas" pretende describir las condiciones para la hibridación y lavado bajo las cuales, las secuencias de nucleótidos al menos aproximadamente 70%, 80%, 85%, 90% o más homólogas entre sí, típicamente permanecen hibridadas entre sí. Estas condiciones severas son conocidas por aquellos capacitados en la técnica, y se pueden encontrar en Ausubel y colaboradores, *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, Nueva York (2001), 6.3.1 - 6.3.6. Un ejemplo específico, no limitante, de las condiciones de hibridación severas, es la hibridación en 6X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) aproximadamente a 45°C, seguida por uno o más lavados en 0,2 X SSC, SDS al 0,1% a 50 - 65°C.

4.2. Polipéptidos de fusión Klotho-FGF de la invención

Un polipéptido de fusión Klotho de la invención tiene una cadena polipeptídica que tiene una primera secuencia polipeptídica del polipéptido alfa-Klotho o un fragmento activo del mismo, y una segunda secuencia polipeptídica que codifica FGF-23 o un fragmento activo del mismo.

La invención incluye polipéptidos de fusión que son al menos aproximadamente 95% o más, homólogos a una secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NOs: 19 a 28. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un dominio extracelular de Klotho enlazado a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un péptido de señal de IgG enlazado a través del terminal N a un dominio extracelular de Klotho que carece de un péptido de señal enlazado a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un subdominio extracelular KL-D1 enlazado a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un subdominio extracelular KL-D2 enlazado a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene dos subdominios extracelulares KL-D1 enlazados a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 24 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene dos subdominios extracelulares KL-D2 enlazados a través del terminal N a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) enlazada a través del terminal N a un dominio extracelular de Klotho. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) enlazada a través del terminal N a un subdominio extracelular KL-D1. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) enlazada a través del terminal N a un subdominio extracelular KL-D2. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) enlazada a través del terminal N a dos subdominios extracelulares KL-D1. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) enlazada a través del terminal N a dos subdominios extracelulares KL-D2.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 codifica un dominio extracelular de Klotho que carece de un péptido de señal.

Las proteínas de fusión objetivo se describen en la presente invención y se pueden elaborar empleando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, los polipéptidos de fusión de la invención se pueden construir como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6.194.177. El uso de los polipéptidos Klotho se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6.579.850. El uso de moléculas de ácido nucleico del FGF se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7.223.563.

En algunas formas de realización, se clona una molécula de ácido nucleico que codifica el alfa-Klotho mediante PCR, y se liga, dentro del marco, con una molécula de ácido nucleico que codifica el FGF. El ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión de Klotho-FGF se enlaza operativamente a un promotor para permitir la expresión. La molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión es posteriormente transfectado en una célula huésped para la expresión. La secuencia del constructo final se puede confirmar mediante secuenciación.

Cuando se preparan las proteínas de fusión de la presente invención, se fusionará una molécula de ácido nucleico que codifica un subdominio extracelular de Klotho dentro del marco con la molécula de ácido nucleico que codifica el FGF-23. La expresión de la molécula de ácido nucleico resultante da como resultado que el subdominio extracelular de alfa-Klotho se fusiona a través del terminal N en relación con el polipéptido del FGF-23. También son posibles las fusiones en donde el subdominio extracelular de alfa-Klotho se fusiona al terminal C en relación con el polipéptido del FGF-23. Los métodos para la elaboración de proteínas de fusión son bien conocidos en la técnica.

Los polipéptidos de fusión de la invención tienen al menos dos polipéptidos que se enlazan covalentemente, en donde un polipéptido proviene de una secuencia o dominio de proteína, por ejemplo, Klotho, y el otro polipéptido proviene de otra secuencia o dominio de proteína, por ejemplo, FGF. Klotho y FGF, de los polipéptidos de fusión de la invención, se pueden unir mediante métodos bien conocidos por aquellos capacitados en el arte. Estos métodos incluyen medios tanto químicos como recombinantes.

Los ácidos nucleicos que codifican los dominios que se van a incorporar en los polipéptidos de fusión de la invención, se pueden obtener empleando técnicas de rutina en el campo de la genética recombinante. Los textos básicos que dan a conocer los métodos generales de uso de esta invención incluyen Sambrook y Russell, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3a Edición, 2001); Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); y *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel y colaboradores, Editores, 1994 - 1999). En los ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de fusión Klotho de la invención, se puede utilizar la secuencia de ácido nucleico que codifica alfa-Klotho, representada por las SEQ ID NO: 1. En los ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de fusión alfa-Klotho, se puede utilizar la secuencia de ácido nucleico que codifica FGF23, representada por la SEQ ID NO: 34. Las secuencias de ácido nucleico de las moléculas de la invención descritas en la presente invención, comprenden una secuencia de nucleótidos que híbrida a, o es al menos aproximadamente 95% o más, idéntica u homóloga a la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 34.

Las secuencias de ácido nucleico que codifican los péptidos Klotho y FGF, se pueden obtener utilizando cualquiera entre una variedad de métodos. Por ejemplo, las secuencias de ácido nucleico que codifican los polipéptidos se pueden clonar a partir de las bibliotecas de ADNc y de ADN genómico mediante hibridación con sondas, o se pueden aislar empleando técnicas de amplificación con cebadores de oligonucleótido. Más comúnmente, se emplean técnicas de amplificación para amplificar y aislar las secuencias de Klotho y FGF, utilizando una plantilla de ADN o de ARN (véase, por ejemplo, Dieffenbach & Dveksler, *PCR Primers: A Laboratory Manual* (1995)). De una manera alternativa, se pueden producir sintéticamente y unir oligonucleótidos que se superponen, para producir uno o más de los dominios. Los ácidos nucleicos que codifican alfa-Klotho o FGF-23 también se pueden aislar a partir de bibliotecas de expresión utilizando anticuerpos como sondas.

De acuerdo con la presente invención, alfa-Klotho y FGF-23 se pueden enlazar ya sea directamente, o bien por medio de un enlazador covalente, incluyendo enlazadores de aminoácidos, tal como un enlazador de poliglicina, u otro tipo de enlazador químico, incluyendo, enlazadores de carbohidratos, enlazadores de lípidos, enlazadores de ácidos grasos, enlazadores de poliéter, tales como PEG, etc. (Véase por ejemplo, Hermanson, *Bioconjugate techniques* (1996)). Los polipéptidos que forman la fusión / el polipéptido de fusión, típicamente son terminal C enlazado al terminal N, aunque también pueden ser terminal C enlazado al término C, terminal N enlazado al terminal N, o terminal N enlazado al terminal C. Se pueden insertar uno o más dominios de polipéptido en una localización interna dentro de un polipéptido de fusión de la invención. Los polipéptidos de la proteína de fusión pueden estar en cualquier orden. Los polipéptidos de fusión se pueden producir mediante el enlace covalente de una cadena de aminoácidos de una secuencia de proteína, por ejemplo, un subdominio extracelular de Klotho, a una cadena de aminoácidos de otra secuencia de proteína, por ejemplo, FGF-23, mediante la preparación de un polinucleótido recombinante que codifica en forma contigua la proteína de fusión. Las diferentes cadenas de aminoácidos en una proteína de fusión, se pueden empalmar directamente entre sí, o se pueden empalmar

indirectamente entre sí por medio de un grupo enlazador químico o de un grupo enlazador de aminoácidos. El grupo enlazador de aminoácidos puede ser de aproximadamente 200 aminoácidos o más de longitud, o, en términos generales, de 1 a 100 aminoácidos. En algunas formas de realización, se incorporan residuos de prolina en el enlazador para prevenir la formación de elementos estructurales secundarios significativos por parte del enlazador. Los enlazadores con frecuencia son subsecuencias flexibles de aminoácidos que se sintetizan como parte de una proteína de fusión recombinante. Estos enlazadores flexibles son conocidos por las personas capacitadas en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos de un subdominio extracelular de alfa-Klotho o un fragmento del mismo se puede enlazar al FGF-23 por medio de un enlazador peptídico. Los ejemplos de enlazadores peptídicos son bien conocidos en el arte, y se describen en la presente invención. Por ejemplo, los enlazadores peptídicos, generalmente incluyen varios residuos Gly y varios residuos Ser, tales como: (Gly₄Ser)₃ (SEQ ID NO: 11), polipéptido Gly₄ Ser (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), Gly₂ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), y Ala Ala (SEQ ID NO: 18). De una manera específica, un enlazador peptídico para uso en una proteína de fusión de la invención puede actuar como una articulación flexible.

La secuencia de señal de alfa-Klotho o FGF-23 se puede excluir antes de la incorporación de Klotho en una proteína de fusión de la invención. Se puede incluir la secuencia de señal para Klotho o FGF de la proteína de fusión, por ejemplo, el polipéptido representado por la SEQ ID NO: 19. Sin embargo, estas secuencias también se pueden omitir, y ser reemplazadas con la secuencia de señal de una proteína diferente, por ejemplo, la secuencia de señal de IgG (SEQ ID NO: 9). En términos generales, las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán la forma madura de alfa-Klotho y FGF-23.

En términos generales, se excluyen los intrones de cualquiera o de ambas fracciones de alfa-Klotho o del FGF-23 antes de incorporarse en un polipéptido de fusión.

Los polipéptidos de fusión de la invención pueden incluir uno o más polímeros covalentemente unidos a una o más cadenas laterales de aminoácidos reactivos. A manera de ejemplo, y no de limitación, estos polímeros incluyen polietilenglicol (PEG), el cual se puede unir a uno o más residuos de sulfhidrilo de cisteína libres, bloqueando de esta manera la formación de enlaces de disulfuro y la agregación, cuando se expone la proteína a condiciones oxidantes. Además, se espera que la PEGilación de los polipéptidos de fusión de la invención proporcione tales propiedades mejoradas, tales como una vida media más larga, mayor solubilidad y resistencia a la proteasa. Los polipéptidos de fusión de la invención, alternativamente, se pueden modificar mediante la adición covalente de polímeros a los grupos amino libres, tales como la lisina épsilon o el grupo amino del terminal N. Las cisteínas y lisinas preferidas para la modificación covalente serán aquellas que no estén involucradas en el enlace del receptor, en el enlace de heparina, o en el plegado apropiado de la proteína. Será evidente para alguien capacitado en el arte, que se pueden emplear los métodos para ensayar la actividad bioquímica y/o biológica de los polipéptidos de fusión, con el objeto de determinar si la modificación de un residuo de aminoácido particular afecta la actividad de la proteína según se desee. Se contemplan y se conocen en el arte otras modificaciones adecuadas similares.

La invención también se refiere a la expresión de un polipéptido de fusión que es al menos aproximadamente 95% o más, homólogo a una secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NOs: 19 a 28.

4.3. Expresión de los polipéptidos de fusión de la invención

Con el objeto de expresar la proteína de fusión de la invención, las moléculas de ADN obtenidas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente invención o aquéllos que son conocidos en el arte, se pueden insertar en vectores de expresión apropiados mediante técnicas bien conocidas en el arte. Por ejemplo, se puede clonar un ADN bicatenario en un vector adecuado mediante prolongación con homopolímeros, o mediante enlace de enzimas de restricción, que involucra el uso de enlazadores de ADN sintéticos o mediante ligamiento de extremos romos. Las ligasas de ADN usualmente se utilizan para ligar las moléculas de ADN, y se puede evitar una unión indeseable mediante el tratamiento con fosfatasa alcalina.

Por consiguiente, la invención incluye vectores (por ejemplo, plásmidos recombinantes y bacteriófagos) que incluyen moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, genes o moléculas de ácido nucleico recombinante que codifican genes), como se describe en la presente invención. El término "vector recombinante" incluye un vector (por ejemplo, plásmido, fago, fásmido, virus, cósmido, fósmido, u otro vector de ácido nucleico purificado) que ha sido alterado, modificado, o diseñado por ingeniería genética de tal manera que contenga más, menos, o diferentes secuencias de ácido nucleico que aquéllas incluidas en la molécula de ácido nucleico nativa o natural a partir de la cual se derivó el vector recombinante. Por ejemplo, un vector recombinante puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una fusión de alfa-Klotho-FGF23 operativamente enlazada a secuencias reguladoras, por ejemplo, secuencias promotoras, secuencias terminadoras y/o sitios de enlazamiento de un ribosoma artificial (los RBS), como se definen

en la presente invención. Los vectores recombinantes que permiten la expresión de los genes o ácidos nucleicos incluidos en ellos, son denominados como "vectores de expresión".

Para los huéspedes eucariotas, se pueden emplear diferentes secuencias reguladoras de transcripción y de traducción, dependiendo de la naturaleza del huésped. Se pueden derivar a partir de fuentes viral, tales como adenovirus, virus de papiloma bovino, virus de simio, o similares, en donde las señales reguladoras están asociadas con un gen particular que tiene a alto nivel de expresión. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el promotor TK del virus del Herpes, el promotor temprano del SV40, el promotor del gen de levadura ga14, etc. Se pueden seleccionar señales reguladoras del inicio de la transcripción, lo que permite la represión o activación, de tal manera que se puede modular la expresión de los genes.

En algunas de las moléculas de la invención descritas en la presente invención, una o más moléculas de ADN que tienen una secuencia de nucleótidos que codifica una o más cadenas de polipéptido de un polipéptido de fusión, se enlazan operativamente a una o más secuencias reguladoras, que son capaces de integrar la molécula de ADN deseada en una célula huésped. Las células que han sido transformadas en forma estable mediante el ADN introducido se pueden seleccionar, por ejemplo, mediante la introducción de uno o más marcadores que permitan la selección de las células huésped que contengan el vector de expresión. Un gen marcador seleccionable o bien se puede enlazar directamente a una secuencia de ácido nucleico que se vaya a expresar, o se puede introducir en la misma célula mediante cotransfección. También se pueden necesitar elementos adicionales para la síntesis óptima de las proteínas descritas en la presente invención. Sería evidente para una persona ordinariamente capacitada en el arte cuáles elementos adicionales utilizar.

Los factores importantes en la selección de un plásmido o vector viral particular incluyen, pero no se limitan a, la facilidad con la cual las células receptoras que contienen al vector son reconocidas y seleccionadas de aquellas células receptoras que no contienen al vector; el número de copias del vector que se desean en un huésped particular; y si es deseable poder "lanzar" el vector entre células huésped de diferentes especies.

Una vez que se construye el(los) vector(es) para incluir una secuencia de ADN para la expresión, se puede(n) introducir en una célula huésped apropiada mediante uno o más de una variedad de métodos adecuados que son conocidos en el arte, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, transformación, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, precipitación de fosfato de calcio, microinyección directa, etc.

Las células huésped pueden ser o bien procariontas o eucariotas. Los ejemplos de las células huésped eucariotas incluyen, por ejemplo, células de mamífero, tales como células humanas, de mono, de ratón, y de ovario de hámster chino (CHO). Estas células facilitan las modificaciones de proteínas en forma posterior a la traducción, incluyendo, por ejemplo, plegamiento correcto o glicosilación. Adicionalmente, también se pueden utilizar células de levadura para expresar los polipéptidos de fusión de la invención. Como la mayoría de las células de mamífero, las células de levadura hacen posible las modificaciones de proteínas posteriores a la traducción, incluyendo, por ejemplo, glicosilación. Existen una cantidad de estrategias de ADN recombinante que utilizan secuencias promotoras fuertes, y plásmidos de alto número de copias que se pueden utilizar para la producción de proteínas en levadura. La maquinaria de transcripción y traducción de levadura puede reconocer a las secuencias guía sobre los productos génicos de mamífero clonados, haciendo posible de esta manera la secreción de los péptidos que portan las secuencias guía (es decir, prepeptidos). Un método particularmente preferido de producción de alto rendimiento de los polipéptidos de fusión de la invención es a través del uso de amplificación de dihidrofolato reductasa (DHFR) en células CHO deficientes en DHFR, mediante el uso de niveles sucesivamente crecientes de metotrexato, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.889.803. El polipéptido obtenido puede estar en una forma glicosilada.

Después de la introducción de uno o más vectores, las células huésped normalmente se cultivan en un medio selectivo, el cual selecciona el crecimiento de las células que contienen al vector. La purificación de las proteínas recombinantes se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos en el arte o descritos en la presente invención, por ejemplo, por medio de cualquiera de los procedimientos convencionales que involucran extracción, precipitación, cromatografía y electroforesis. Un proceso de purificación adicional que se puede emplear para la purificación de proteínas es la cromatografía de afinidad utilizando anticuerpos monoclonales que se enlazan con una proteína objetivo. En términos generales, las preparaciones sin purificar que contengan una proteína recombinante se pasan a través de una columna sobre la cual se inmoviliza un anticuerpo monoclonal adecuado. La proteína usualmente se enlaza a la columna a través del anticuerpo específico, mientras que las impurezas pasan a través de ella. Después de lavar la columna, se eluye la proteína del gen mediante el cambio del pH o de la fuerza iónica, por ejemplo.

4.4. Ensayos para evaluar la actividad del polipéptido de fusión

Los ensayos descritos en la presente invención (véase el Ejemplo 2) y aquéllos conocidos en el arte, se pueden utilizar para detectar la actividad de Klotho o FGF de los polipéptidos de fusión de la invención. Los ensayos de

actividad adecuados incluyen ensayos de enlazamiento del receptor, ensayos de proliferación celular, y ensayos de señalización celular. Por ejemplo, un ensayo de enlazamiento que se puede utilizar para determinar si un polipéptido de fusión tiene actividad de Klotho o FGF incluye ensayar el enlazamiento de un polipéptido de fusión a un receptor del FGF. Los ensayos de enlazamiento del receptor del FGF incluyen, pero no se limitan a, ensayos tanto competitivos como no competitivos. Por ejemplo, se puede detectar el enlazamiento del receptor del FGF poniendo en contacto las células que expresen un receptor del FGF con un FGF marcado (por ejemplo, un marcador radioactivo) y con concentraciones crecientes de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF no marcado. Los dos ligandos que compiten por el enlazamiento con el mismo receptor, se agregan a una mezcla de reacción que contenga la célula. Posteriormente se lavan las células, y se mide el FGF marcado. Una disminución en la cantidad del FGF marcado enlazado con su receptor en presencia del polipéptido de fusión no marcado es indicativa del enlazamiento del polipéptido de fusión de Klotho-FGF al receptor. De forma alternativa, el polipéptido de fusión de Klotho-FGF se puede marcar, y se detecta el enlazamiento directo del polipéptido de fusión a la célula.

La actividad de Klotho o FGF también se puede medir mediante la determinación de si el polipéptido de fusión induce o no una respuesta celular. Por ejemplo, en algunas formas de realización, un ensayo para detectar la actividad biológica de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF involucra poner en contacto las células que expresan un receptor del FGF con un polipéptido de fusión, analizar una respuesta celular, tal como, por ejemplo, proliferación celular o activación de Egr-1, el diámetro de microtubos en las células C2C12, y comparar la respuesta celular en presencia y en ausencia del polipéptido de fusión. Un aumento en la respuesta celular en presencia del complejo del polipéptido de fusión en relación con su ausencia, indica que el polipéptido de fusión tiene actividad biológica. También, se puede medir un aumento en un evento de señalización secuencia abajo desde el receptor como una indicación de la actividad biológica (por ejemplo, fosforilación de FGFR, FRS2, ERK1/2, p70S6K, etc.).

4.5. Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más polipéptidos de fusión de la invención y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además una dosis farmacéuticamente efectiva de heparina. Estas composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un kit o contenedor. Este kit o contenedor se puede empacar con las instrucciones relacionadas a la vida media *in vivo* o a la vida útil *in vitro* prolongada de los polipéptidos de fusión. Opcionalmente, asociado con dicho kit o contenedor(es) puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso, o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya notificación refleje la aprobación por parte de la agencia gubernamental, para la fabricación, uso, o venta para administración a humanos. Estas composiciones se pueden utilizar en métodos para el tratamiento, la prevención, o la mejoría de una enfermedad o de un síntoma de una enfermedad (por ejemplo, una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico) en un paciente, de preferencia un mamífero, y de una manera muy preferible un ser humano, mediante la administración de la composición farmacéutica al paciente.

En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 0,001 mg/kg; de 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 0,02 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Comúnmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de fusión es de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 0,01 mg, de aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg, por ejemplo. De preferencia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de fusión es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 2 mg/kg.

Las formulaciones farmacéuticas óptimas para un polipéptido de fusión pueden ser determinadas por alguien ordinariamente capacitado en el arte, dependiendo de la ruta de administración y de la dosificación deseada. (Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{ava} Edición (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa).

Los polipéptidos de fusión de la invención se pueden administrar como una composición farmacéutica que puede estar en la forma de un sólido, líquido, o gas (aerosol). Las vías de administración típicas pueden incluir, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, o intraesternal. De preferencia, las composiciones se administran parenteralmente. Más preferiblemente, las composiciones se administran en forma intravenosa. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para permitir que esté biodisponible un polipéptido de la invención después de la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, en donde, por ejemplo, una tableta puede ser una unidad de dosificación única, y un contenedor de un polipéptido de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Los materiales utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden ser no tóxicos en las cantidades utilizadas. Será evidente para aquellos ordinariamente capacitados en el arte, que la dosificación óptima del(de los) ingrediente(s) activo(s) en la composición farmacéutica dependerá de una variedad de factores. Los

factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (por ejemplo, un ser humano), el estado de salud general del sujeto, el tipo de condición relacionada con la edad o el trastorno metabólico del que el sujeto que requiere del tratamiento, el uso de la composición como parte de un régimen de múltiples fármacos, la forma particular del polipéptido de la invención, la forma de administración, y la composición empleada.

El portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un material formado por partículas, de tal manera que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El(los) portador(es) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. Además, el(los) portador(es) puede(n) ser gaseoso(s), para proporcionar una composición en aerosol útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, o excipiente, con el que se administra un polipéptido de la invención. Estos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo aquéllos originados a partir del petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, y similares. Los portadores pueden ser solución salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una forma de realización, cuando se administran a un sujeto, los polipéptidos de la invención y los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un portador preferido cuando el polipéptido de la invención se administra en forma intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol como portadores líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH.

La composición se puede usar para administración oral, y si es así, la composición está de preferencia en una forma sólida o líquida, en donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión, y en gel, están incluidas dentro de las formas consideradas en la presente invención, ya sea como sólidos o como líquidos.

Como una composición sólida para administración oral, la composición se puede formular en un polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea, o una forma similar. Esta composición sólida típicamente contiene uno o más diluyentes inertes. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes compuestos: aglutinantes tales como etil celulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o saborizante de naranja, y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en la forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como polietilenglicol, ciclodextrina, o un aceite graso.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión, o suspensión. El líquido puede ser útil para administración oral o para suministro mediante inyección. Cuando se pretende para administración oral, una composición puede contener uno o más entre un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante, y mejorador del sabor. En una composición para administración mediante inyección, se pueden incluir también uno o más entre un agente tensoactivo, conservante, humectante, un agente dispersante, un agente de suspensión, un regulador, un estabilizante, y agente isotónico.

Las composiciones líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones, u otra forma similar, también pueden incluir uno o más de los siguientes compuestos: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, de preferencia suero fisiológico, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos, los cuales pueden servir como el disolvente o el medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol, u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una composición parenteral se puede colocar en una ampollita, una jeringa desechable, o un vial de múltiples dosis elaborado en vidrio, plástico, u otro material. El suero fisiológico es un adyuvante preferido. Una composición inyectable es de preferencia estéril.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (por ejemplo, el polipéptido de fusión), de tal manera que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones farmacéuticas pueden contener la cantidad efectiva conocida de los compuestos como se prescriben actualmente para sus trastornos respectivos.

La vía de administración del polipéptido de la invención utilizado en los regímenes profilácticos y/o terapéuticos que será efectivo en la prevención, tratamiento, y/o manejo de una condición relacionada con la edad o trastorno metabólico, se puede basar en las vías de administración actualmente prescritas para otros compuestos terapéuticos conocidos en el arte. Los polipéptidos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucosos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal, y mucosa intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diferentes sistemas de suministro, por ejemplo, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden ser útiles para la administración de un polipéptido de la invención. Se puede administrar más de un polipéptido de la invención a un sujeto. Los métodos de administración pueden incluir, pero no se limitan a, administración oral y administración parenteral; la administración parenteral incluye, pero no se limita a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal, transdérmica, rectal, mediante inhalación, o en forma tópica a los oídos, la nariz, los ojos, o la piel.

Los polipéptidos de la invención se pueden administrar en forma parenteral. Específicamente, los polipéptidos de la invención se pueden administrar en forma intravenosa.

También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente formador de aerosol, o por medio de perfusión en un fluorocarbono o en un tensoactivo pulmonar sintético. Los polipéptidos de la invención también se pueden formular como un supositorio, con los aglutinantes y portadores tradicionales, tales como triglicéridos.

Los polipéptidos de la invención se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, se puede utilizar una bomba (véase Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 1987, 14, 201; Buchwald y colaboradores, Surgery 1980, 88: 507; Saudek y colaboradores, N. Engl. J. Med. 1989, 321: 574). También se pueden utilizar materiales poliméricos para la liberación controlada de los polipéptidos de la invención (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (Editores), CRC Pres., Boca Raton, FL, 1974; Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (Editores), Wiley, Nueva York, 1984; Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 1983, 23, 61; véase también Levy y colaboradores, Science 1985, 228, 190; Durante y colaboradores, Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard y colaboradores, J. Neurosurg., 1989, 71, 105). Específicamente, se puede colocar un sistema de liberación controlada en proximidad del objetivo de los polipéptidos de la invención, por ejemplo, el cerebro, requiriendo, por consiguiente, solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, ver más arriba, volumen 2, 1984, páginas 115 - 138). Se pueden utilizar otros sistemas de liberación controlada discutidos en la revisión hecha por Langer (Science 1990, 249, 1527 - 1533).

Los materiales poliméricos utilizados para lograr la liberación controlada o prolongada de los polipéptidos de la invención se dan a conocer, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 5.679.377; en la patente de los Estados Unidos No. 5.916.597; en la patente de los Estados Unidos No. 5.912.015; en la patente de los Estados Unidos No. 5.989.463; en la patente de los Estados Unidos No. 5.128.326; en la publicación PCT No. WO 99/15154; y en la publicación PCT No. WO 99/20253. Los ejemplos de los polímeros utilizados en las formulaciones de liberación prolongada incluyen, pero no se limitan a, poli(2-hidroxi-etil-metacrilato), poli(metil metacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etileno-co-vinil acetato), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli(N-vinil-pirrolidona), poli(vinil alcohol), poli(acrilamida), poli(etilenglicol), poliláctidos (PLA), poli(láctido-co-glicólidos) (PLGA), y poliortoésteres. De preferencia, el polímero utilizado en una formulación de liberación prolongada es inerte, está libre de impurezas lixiviables, es estable durante almacenamiento, estéril y biodegradable.

En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 0,001 mg/kg; de 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 0,02 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.

En otras formas de realización, el régimen profiláctico y/o terapéutico involucra administrar a un paciente una o más dosis de una cantidad efectiva de un polipéptido de la invención, en donde la dosis de una cantidad efectiva alcanza un nivel en plasma de al menos 0,01 µg/mL hasta al menos 400 µg/mL del polipéptido de la invención.

Un régimen profiláctico y/o terapéutico puede involucrar la administración a un paciente de una pluralidad de dosis de una cantidad efectiva de un polipéptido de la invención, en donde la pluralidad de dosis mantiene un nivel en plasma de al menos 0,01 µg/mL a 400 µg/mL del polipéptido de la invención. El régimen profiláctico y/o terapéutico se puede administrar durante al menos 1 día, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, o 9 meses.

El régimen profiláctico y/o terapéutico puede involucrar la administración de un polipéptido de la invención en combinación con uno o más productos terapéuticos adicionales. Las dosificaciones recomendadas de los uno o más productos terapéuticos actualmente utilizados para la prevención, tratamiento, y/o manejo de una condición

relacionada con la edad o un trastorno metabólico, se pueden obtener a partir de cualquier referencia en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, Hardman y colaboradores, Editores, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10^a Edición, Mc-Graw-Hill, Nueva York, 2001; Physician's Desk Reference (60^{ava} Edición, 2006).

La invención incluye métodos de tratamiento de trastornos en donde sea deseable la actividad agonista de la proteína Klotho y FGF. Los ejemplos de estos métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, una condición relacionada con la edad o trastornos metabólicos.

La invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo. A un individuo que necesite del tratamiento, se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contenga un polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir la condición relacionada con la edad. En algunos casos, el polipéptido de fusión Klotho se administra conjuntamente con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. Las condiciones relacionadas con la edad incluyen sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, aterosclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión sanguínea alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, menor expectativa de vida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad. En un caso particular, se administra una proteína de fusión alfa-Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23, a un individuo que necesite el tratamiento para la pérdida de masa muscular.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento o a la prevención de un trastorno metabólico en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar el trastorno metabólico. En algunos casos, el polipéptido de fusión Klotho se administra conjuntamente con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. El método se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglicemia, y obesidad. En un caso particular, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína beta-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 21, a un individuo que necesite el tratamiento para un trastorno metabólico.

La invención también proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatemia o calcinosis en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar hiperfosfatemia o calcinosis. En algunos casos, el polipéptido de fusión Klotho se administra conjuntamente con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En un caso particular, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23, a un individuo que necesite el tratamiento para una hiperfosfatemia o calcinosis.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar una enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica. En algunos casos, el polipéptido de fusión Klotho se administra conjuntamente con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En algunos casos, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho, a un individuo que necesite el tratamiento para una enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

La invención también incluye métodos para el tratamiento o la prevención de cáncer en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar cáncer. El método se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de cáncer de mama. En algunos casos, el polipéptido de fusión Klotho se administra conjuntamente con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En algunos casos, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho, a un individuo que necesite de tratamiento para el cáncer.

En los métodos para el tratamiento de trastornos mediante la administración de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, el polipéptido de fusión Klotho tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos. En un caso particular, la proteína de fusión Klotho contiene al menos un dominio extracelular de una proteína beta-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 21.

La composición del polipéptido de fusión Klotho se puede administrar de acuerdo con cualquier método de administración conocido por aquellos capacitados en el arte y descritos en la presente invención. Los métodos de administración preferidos incluyen la administración subcutánea o intravenosa. En la presente invención se describen otros modos de administración efectivos.

4.6. Métodos de tratamiento y ensayos para evaluar la eficacia

Se divulgan métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, que pueden ser usados para tratar una variedad de trastornos, incluyendo un trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico. Sin querer limitarse por ninguna teoría en particular, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF se pueden utilizar para tratar trastornos en donde haya una mala regulación de Klotho o FGF. Los ejemplos de trastornos incluyen trastornos metabólicos y trastornos relacionados con la edad. Por ejemplo, los ratones con desactivación genética tanto de FGF23 como de Klotho exhiben una variedad de fenotipos similares, incluyendo baja actividad física, retardo en el crecimiento, pérdida de masa muscular, atrofia de la piel, aterosclerosis, lapsos de vida cortos, etc. (Véase, Razzaque y Lanske, *J. of Endocrinology*, 194: 1 - 10 (2007)).

En particular, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF23 de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de masa muscular. Sin estar limitado por la teoría, la capacidad de Klotho y FGF23 para controlar la homeostasis de minerales (por ejemplo, fosfato y calcio) y de vitamina D, puede ser el medio mediante el cual estas proteínas modulan el envejecimiento y la atrofia muscular.

Por otra parte, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF19 y los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF21, se pueden utilizar para el tratamiento de un trastorno metabólico. Por ejemplo, se ha demostrado que beta-Klotho y FGF19 controlan la homeostasis del ácido biliar mediante la regulación de la 7- α -hidroxilasa de colesterol (CYP7A1). Un ejemplo no limitante del trastorno de homeostasis biliar es la colestasis. Se ha demostrado que beta-Klotho y FGF21 inducen lipólisis en adipocitos y, por consiguiente, un almacenamiento reducido de grasa y una ingestión de glucosa. Los ejemplos no limitantes de los trastornos de lipólisis/almacenamiento de grasa son obesidad y enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas.

Basándose al menos en parte en el descubrimiento de que FGF23 es capaz de estimular la excreción de fosfato en la orina, y por lo tanto de reducir los niveles de fosfato en el suero, los polipéptidos de fusión de alfa-Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatemia o calcinosis en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que una mutación homocigótica con cambio de sentido en Klotho lo que resulta en una deficiencia en Klotho en un paciente, puede provocar calcinosis tumoral grave y calcificación arterial (Ichikawa y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 117: 2684 - 2691 (2007)). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir la hiperfosfatemia o la calcinosis. En particular, un polipéptido de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, es útil para el tratamiento de hiperfosfatemia o calcinosis.

Los polipéptidos de fusión Klotho también se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el riñón de los pacientes con insuficiencia renal crónica, comparada con aquella de los riñones no afectados (Koh y colaboradores, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 280: 1015 - 1020 (2001)). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir la enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica. En particular, un polipéptido de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho es útil para el tratamiento de la enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

Los polipéptidos de fusión Klotho también se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de cáncer en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el tejido de cáncer de mama, comparado con el tejido de cáncer de mama normal (Wolf y colaboradores, *Oncogene* (2008), publicación en línea anticipada). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir el cáncer, o cáncer de mama. En particular, una proteína de fusión Klotho que contiene al menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho es útil para el tratamiento de cáncer, o de cáncer de mama.

Los métodos para evaluar la eficacia y/o para determinar la dosis efectiva de un polipéptido de fusión Klotho de la invención sobre un trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico, incluyen ensayos basados en el organismo, por ejemplo, utilizando un mamífero (por ejemplo, un ratón, rata, primate, o algún otro no humano), u otro

animal (por ejemplo, pulpo, pez cebra, o un invertebrado tal como una mosca o un nemátodo). El polipéptido de fusión Klotho se puede administrar al organismo una vez o como un régimen (regular o irregular). Se evalúa entonces un parámetro del organismo, por ejemplo, un parámetro asociado con la edad. Los polipéptidos de fusión Klotho que son de interés, dan como resultado un cambio en el parámetro en relación con uno de referencia, por ejemplo, un parámetro de un organismo de control. También se pueden evaluar otros parámetros (por ejemplo, relacionados con la toxicidad, la eliminación, y la farmacocinética).

El polipéptido de fusión Klotho de la invención se puede evaluar utilizando un animal que tenga un trastorno particular, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente invención, por ejemplo, un trastorno relacionado con la edad, o un trastorno metabólico. Estos trastornos también pueden proporcionar un sistema sensibilizado en el que se puedan observar los efectos o la fisiología del polipéptido de prueba. Los ejemplos de trastornos incluyen: desenergación, atrofia por desuso; trastornos metabólicos (por ejemplo, trastorno de animales obesos y/o diabéticos tales como el ratón db/db y el ratón ob/ob); isquemia cerebral, de hígado; modelos de cisplatina / taxol / vincristina; diferentes trasplantes de tejido (xenoinjerto); modelos óseos transgénicos; síndromes de dolor (incluyendo trastornos inflamatorios y neuropáticos); modelos de estrés por Paraquat, genotóxicos, y de estrés oxidativo; y modelos de tumor I.

Para medir un trastorno relacionado con la edad, el modelo animal puede ser un animal que tenga un fenotipo alterado cuando sea calóricamente restringido. Por ejemplo, las ratas F344 proporcionan un sistema de ensayo útil para evaluar un polipéptido de fusión Klotho. Cuando son calóricamente restringidas, las ratas F344 tienen de 0 a 10% de incidencia de nefropatía. Sin embargo, cuando se alimentan a placer, tienen una incidencia de nefropatía del 60 al 100%.

Con el fin de evaluar un polipéptido de fusión Klotho de la invención, se administra al animal (por ejemplo, una rata F344 u otro animal adecuado), y se evalúa un parámetro del animal, por ejemplo, después de un período de tiempo. El animal se puede alimentar a placer o normalmente (por ejemplo, no bajo restricción calórica, aunque se pueden evaluar algunos parámetros bajo tales condiciones). Típicamente, se utiliza una cohorte de estos animales para el ensayo. En términos generales, se puede indicar un polipéptido de prueba por alterar favorablemente la regulación del lapso de vida en el animal, si el polipéptido de prueba afecta al parámetro en la dirección del fenotipo de un sujeto animal similar para la restricción calórica. Estos polipéptidos de prueba pueden causar al menos algunos de los efectos reguladores del lapso de vida de la restricción calórica, por ejemplo, un subconjunto de tales efectos, sin que se tenga que privar al organismo de la ingesta calórica.

El parámetro que se vaya a probar puede ser un parámetro asociado con la edad o asociado con una enfermedad, por ejemplo, un síntoma del trastorno asociado con el modelo animal. Por ejemplo, el polipéptido de prueba se puede administrar a una Rata SH, y se monitorea la presión sanguínea. Un polipéptido de prueba que sea favorablemente indicado puede provocar una mejoría del síntoma en relación con un animal de referencia similar no tratado con el polipéptido. Otros parámetros relevantes para un trastorno o para el envejecimiento pueden incluir: niveles de antioxidantes (por ejemplo, niveles o actividad de enzimas antioxidantes), resistencia al estrés (por ejemplo, resistencia al Paraquat), temperatura corporal central, niveles de glucosa, niveles de insulina, niveles de hormona estimulante de la tiroides, niveles de prolactina, y niveles de la hormona leutinizante.

Con el fin de medir la efectividad de los polipéptidos de la invención para el tratamiento de un trastorno relacionado con la edad, se puede utilizar un animal que tenga una expresión reducida de Klotho, por ejemplo, un ratón con un Klotho mutante; véase Kuroo y colaboradores, *Nature*, 390; 45 (1997) y la publicación de patente de los Estados Unidos No. 2003/0119910.

Por ejemplo, se administra el polipéptido de prueba al ratón mutante, y se controlan los parámetros relacionados con la edad. Un polipéptido de prueba que sea favorablemente el indicado, puede provocar la mejoría del síntoma en relación con un animal de referencia similar no tratado con el polipéptido. Un parámetro relevante para un trastorno metabólico o para el envejecimiento, se puede evaluar mediante la medición del peso corporal, el examen sobre la adquisición de capacidad reproductiva, la medición del nivel de azúcar en sangre, la observación del lapso de vida, la observación de la piel, la observación de las funciones motoras, tales como caminar, y similares. La evaluación también se puede hacer mediante la medición del peso del timo, la observación del tamaño de los nódulos calcificados formados sobre la superficie interna de la cavidad torácica, y similares. Además, también es útil para la evaluación la determinación cuantitativa del ARNm para el gen Klotho o para la proteína Klotho.

Incluso otros modelos in vivo y ensayos de organismos incluyen evaluar a un animal para determinar un parámetro metabólico, por ejemplo, un parámetro relevante para un trastorno de insulina, o diabetes tipo II. Los ejemplos de parámetros metabólicos incluyen: concentración de glucosa, concentración de insulina, y sensibilidad a la insulina.

Otro ejemplo de sistema proporciona tumores, por ejemplo, en un modelo animal. Los tumores pueden ser espontáneos o inducidos. Por ejemplo, los tumores se pueden desarrollar a partir de células que tengan una variedad de constituciones genéticas, por ejemplo, pueden ser p53+ o p53-. También es posible utilizar organismos

que tengan un trastorno autoinmune, por ejemplo, un ratón NZB, el cual está predispuesto a SLE. Con el objeto de evaluar las características de la enfermedad ósea, es posible, por ejemplo, utilizar un animal que tenga una ovariectomía como modelo. Por ejemplo, para la osteoporosis. De una manera similar, para enfermedad de las articulaciones, el modelo se puede basar en artritis adyuvante (por ejemplo, los ratones se pueden inmunizar con proteoglicanos de cartílago, proteínas del grupo de alta movilidad, material de pared celular estreptocócica, o colágenos); para enfermedad del riñón, se pueden utilizar ratones kd/kd. También están disponibles modelos animales de cognición, en particular de aprendizaje y de memoria. También están disponibles modelos animales de diabetes y sus complicaciones, por ejemplo, el modelo de estreptozocina. Se pueden utilizar modelos caninos, por ejemplo, para evaluar embolia e isquemia.

En la evaluación de si un polipéptido de prueba es capaz de alterar la regulación del lapso de vida, se pueden monitorear o evaluar una cantidad de parámetros o biomarcadores asociados con la edad. Los ejemplos de parámetros asociados con la edad incluyen: (i) lapso de vida de la célula o del organismo; (ii) presencia o abundancia de un transcrito genético o de un producto genético en la célula u organismo que tenga un patrón de expresión dependiente de la edad biológica; (iii) resistencia de la célula u organismo al estrés; (iv) uno o más parámetros metabólicos de la célula u organismo (los ejemplos de parámetros incluyen los niveles circulantes de insulina, los niveles de glucosa en sangre; el contenido de grasa; la temperatura corporal central, etc.; (v) la capacidad proliferativa de la célula o de un conjunto de células presentes en el organismo; y (vi) la apariencia física o el comportamiento de la célula u organismo.

El término "lapso de vida promedio" se refiere al promedio de la edad de muerte de una cohorte de organismos. En algunos casos, el "lapso de vida promedio" se evalúa utilizando una cohorte de organismos genéticamente idénticos bajo condiciones medio ambientales controladas. Se desechan las muertes debidas a un percance. Cuando no se puede determinar el lapso de vida promedio (por ejemplo, para seres humanos) bajo condiciones medio ambientalmente controladas, se puede utilizar información estadística confiable (por ejemplo, a partir de las tablas actuariales) para una población suficientemente grande, como el lapso de vida promedio.

La caracterización de las diferencias moleculares entre dos de estos organismos, por ejemplo, un organismo de referencia y un organismo tratado con un polipéptido de fusión Klotho, puede revelar una diferencia en el estado fisiológico de los organismos. El organismo de referencia y el organismo tratado son típicamente de la misma edad cronológica. El término "edad cronológica", como se utiliza en la presente invención, se refiere al tiempo transcurrido desde un evento previamente seleccionado, tal como la concepción, una etapa embrionaria o fetal definida, o, más preferiblemente, el nacimiento. Se pueden emplear una variedad de criterios para determinar si los organismos son de la "misma" edad cronológica para el análisis comparativo. Típicamente, el grado de precisión requerido es una función del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre. Por ejemplo, para el nemátodo *C. elegans*, para el cual la cepa de tipo silvestre N2 de laboratorio vive un promedio de aproximadamente 16 días bajo algunas condiciones controladas, los organismos de la misma edad pueden haber vivido durante el mismo número de días. Para ratones, un organismo de la misma edad puede haber vivido durante el mismo número de semanas o meses; para primates o seres humanos, el mismo número de años (o dentro de 2, 3, o 5 años); y así sucesivamente. En términos generales, los organismos de la misma edad cronológica pueden haber vivido durante una cantidad de tiempo dentro del 15, 10, 5, 3, 2 o 1% del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre de esa especie. De preferencia, los organismos son organismos adultos, por ejemplo, los organismos ha vivido durante al menos una cantidad de tiempo en el que el organismo de tipo silvestre promedio ha madurado hasta una edad en la cual es competente para reproducirse.

El ensayo de criba del organismo se puede llevar a cabo antes de que los organismos exhiban las características físicas evidentes del envejecimiento. Por ejemplo, los organismos pueden ser adultos que hayan vivido solamente el 10, 30, 40, 50, 60, o 70 por ciento del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre de la misma especie. Se han reportado cambios asociados con la edad en el metabolismo, competencia inmune, y estructura cromosómica. Cualquiera de estos cambios se puede evaluar, ya sea en un sujeto de prueba (por ejemplo, para un ensayo basado en el organismo), o para un paciente (por ejemplo, antes, durante, o después del tratamiento con un compuesto terapéutico descrito en la presente invención).

También se puede evaluar un marcador asociado con la restricción calórica en el organismo de un sujeto de un ensayo de cribado (o de un sujeto tratado). Aunque estos marcadores pueden no estar asociados con la edad, pueden ser indicativos de un estado fisiológico que se altera cuando se modula la ruta de Klotho. El marcador puede ser un ARNm o una proteína cuya abundancia cambia en los animales calóricamente restringidos. La publicación internacional No. WO 01/12851 y la patente de los Estados Unidos No. 6.406.853 describen ejemplos de marcadores. Se pueden utilizar modelos celulares derivados a partir de células de un animal descrito en la presente invención o análogos a un modelo animal descrito en la presente invención, para un ensayo basado en células.

Los modelos para evaluar el efecto de un polipéptido de prueba sobre atrofia muscular incluyen: 1) pérdida de masa muscular del gastrocnemio medial de rata resultante de deservación, por ejemplo, mediante el corte del nervio ciático derecho a la mitad del muslo; 2) pérdida de masa muscular del gastrocnemio medial de rata resultante de

inmovilización, por ejemplo, mediante la fijación de la articulación del tobillo derecho a 90 grados de flexión; 3) pérdida de masa muscular del gastrocnemio medial de rata resultante de la suspensión de la extremidad trasera; (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2003-0129686); 4) atrofia de músculo esquelético resultante del tratamiento con la citoquina caquética: interleucina-1 (IL-1) (R. N. Cooney, S. R. Kimball, T. C. Vary, Shock 7, 1 - 16 (1997)); y 5) atrofia de músculo esquelético resultante del tratamiento con el glucocorticoide, dexametasona (A. L. Goldberg, J Biol Chem 244, 3223 - 9 (1969)).

Los ejemplos de modelos animales para AMD incluyen: modelo de ratón inducido por láser que estimula la degeneración macular exudativa (húmeda), Bora y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 100: 2679 - 84 (2003); un ratón transgénico que expresa una forma mutada de catepsina D, que da como resultado características asociadas con la forma de "atrofia geográfica" de la AMD (Rakoczy y colaboradores, Am. J. Pathol., 161: 1515 - 24 (2002)); y un ratón transgénico que sobreexpresa el VEGF en el epitelio del pigmento retinal, que da como resultado CNV. Schwesinger y colaboradores, Am. J. Pathol. 158: 1161 - 72 (2001).

Los ejemplos de modelos animales de enfermedad de Parkinson incluyen primates que se vuelven Parkinsonianos mediante el tratamiento con la neurotoxina dopaminérgica 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (MPTP) (véase, por ejemplo, la publicación de la patente de los Estados Unidos No. 20030055231, y Wichmann y colaboradores, Ann. N. Y. Acad. Sci, 991: 199 - 213 (2003); ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina (por ejemplo, Lab. Anim. Sci., 49: 363 - 71 (1999)); y modelos invertebrados transgénicos (por ejemplo, Lakso y colaboradores, J. Neurochem. 86: 165 - 72 (2003), y Link, Mech. Ageing Dev., 122: 1639 - 49 (2001)).

Los ejemplos de modelos moleculares de diabetes Tipo II incluyen: un ratón transgénico que tiene el Nkx-2.2 o el Nkx-6.1 defectuosos; (patente de los Estados Unidos No. 6.127.598); rata fa/fa grasosa diabética de Zucker (ZDF) (patente de los Estados Unidos No. 6.569.832); y monos Rhesus, los cuales desarrollan espontáneamente obesidad, y posteriormente, progresan con frecuencia hasta diabetes tipo 2 manifiesta (Hotta y colaboradores, Diabetes, 50: 1126 - 33 (2001); y un ratón transgénico con un receptor de IGF-I negativo dominante (KR-IGF-IR) que tiene resistencia a la insulina como la diabetes Tipo 2.

Los ejemplos de modelos animales y celulares para neuropatía incluyen: neuropatía sensorial-motora inducida por vincristina en ratones (patente de los Estados Unidos No. 5.420.112) o en conejos (Ogawa y colaboradores, Neurotoxicology, 21: 501 - 11 (2000)); una rata diabética por estreptozocina (STZ) para el estudio de neuropatía autónoma (Schmidt y colaboradores, Am. J. Pathol., 163: 21 - 8 (2003)); y un ratón con neuropatía motora progresiva (pnn) (Martin y colaboradores, Genomics, 75: 9 - 16 (2001)).

Los ejemplos de modelos animales de hiperfosfatemia o calcinosis tumoral incluyen ratones con desactivación genética de Klotho y ratones con desactivación genética de FGF23 (Yoshida y colaboradores, Endocrinology 143: 683 - 689 (2002)).

Los ejemplos de modelos animales de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica incluyen ratones COL4A3+/- (Beirowski y colaboradores, J. Am. Soc. Nephrol. 17: 1986 - 1994 (2006)).

Los ejemplos de modelos animales de cáncer incluyen el trasplante o implante de células o tejido canceroso en ratones sin pelo, como se conoce en el arte (Giovannella y colaboradores, Adv. Cancer Res. 44: 69 - 120 (1985)). Por ejemplo, los modelos animales de cáncer de mama incluyen ratones sin pelo trasplantados o implantados con células o tejido de cáncer de mama (por ejemplo, Yue y colaboradores, Cancer Res. 54: 5092 - 5095 (1994); Glinsky y colaboradores, Cancer Res. 56: 5319 - 5324 (1996); Visonneau Am. J. Path. 152: 1299 - 1311 (1998)).

Las composiciones se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, a un sujeto adulto, en particular a un sujeto adulto sano o a un sujeto que tenga una enfermedad relacionada con la edad. En el último caso, el método puede incluir la evaluación de un sujeto, por ejemplo, para caracterizar un síntoma de una enfermedad relacionada con la edad u otro marcador de enfermedad, e identificar de esta manera a un sujeto por tener una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o una enfermedad relacionada con la edad, o por estar predispuesto a dicha enfermedad.

Atrofia de músculo esquelético

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar atrofia del músculo esquelético. La atrofia muscular incluye numerosos trastornos y enfermedades neuromusculares, metabólicas, inmunológicas y neurológicas, así como hambre, deficiencia nutricional, estrés metabólico, diabetes, envejecimiento, distrofia muscular, o miopatía. La atrofia muscular se presenta durante el proceso de envejecimiento. La atrofia muscular también resulta del uso reducido o desuso del músculo. Los síntomas incluyen una declinación en la masa de tejido muscular esquelético. En los hombres, la masa muscular declina por una tercera parte entre las edades de 50 y 80 años. Algunas características moleculares de la atrofia muscular incluyen la sobrerregulación de las ligasas de ubiquitina, y la pérdida de proteínas miofibrilares (Furuno y

colaboradores, *J. Biol. Chem.*, 265: 8550 - 8557, 1990). La descomposición de estas proteínas puede ser seguida, por ejemplo, mediante la medición de la producción de 3-metil-histidina, que es un constituyente específico de la actina, y en ciertos músculos, de miosina (Goodman, *Biochem. J.* 241: 121 - 12, 1987 y Lowell y colaboradores, *Metabolism*, 35: 1121 - 112, 1986; Stein y Schluter, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272: E688 - E696, 1997). La liberación de creatina quinasa (un marcador de daño celular) (Jackson, y colaboradores, *Neurology*, 41: 101 - 104, 1991) también puede ser una indicación.

Diabetes no dependiente de insulina

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la diabetes no dependiente de insulina. La diabetes no dependiente de insulina también se denomina como diabetes "de aparición en adultos" y diabetes Tipo 2. La diabetes Tipo 2 también incluye "tipo 2 sin obesidad" y "tipo 2 con obesidad". La diabetes Tipo II se puede caracterizar por (1) secreción reducida de insulina por parte de las células beta de islotes pancreáticos, de tal manera que se producen cantidades menores que las necesarias de insulina, para mantener en equilibrio los niveles de glucosa en sangre, y/o (2) "resistencia a la insulina", en donde el cuerpo fracasa en responder normalmente a la insulina. (Patente de los Estados Unidos No. 5.266.561 y patente de los Estados Unidos No. 6.518.069). Por ejemplo, los niveles de insulina estimulados por glucosa típicamente fracasan en elevarse por encima de 4,0 nmol/L. (Patente de los Estados Unidos No. 5.266.561). Los ejemplos de síntomas de la diabetes Tipo II incluyen: hiperglicemia en ayunas (patente de los Estados Unidos No. 5.266.561); fatiga; sed excesiva; micción frecuente; visión borrosa; y un mayor índice de infecciones. Las indicaciones moleculares de la diabetes Tipo II incluyen depósito amiloide de islotes en el páncreas.

Neuropatía

La neuropatía puede incluir una disfunción de nervios centrales y/o periféricos causada por una enfermedad sistémica, una condición hereditaria, o un agente tóxico que afecte a los nervios motores, sensoriales, sensomotores, o autónomos. (Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20030013771). Los síntomas pueden variar dependiendo de la causa del daño del nervio y de los tipos particulares de nervios afectados. Por ejemplo, los síntomas de neuropatía motora incluyen torpeza para llevar a cabo tareas físicas, o como debilidad muscular, agotamiento después de un ejercicio menor, dificultad para estar de pie o caminando, y atenuación o ausencia de un reflejo neuromuscular. (Solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20030013771); los síntomas de neuropatía autónoma incluyen constipación, irregularidades cardíacas, y atenuación del reflejo hipotensivo postural. (Solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20030013771); los síntomas de neuropatía sensorial incluyen dolor y entumecimiento; hormigueo en las manos, piernas o pies; y sensibilidad extrema al tacto; y los síntomas de retinopatía incluyen visión borrosa, pérdida de visión repentina, puntos negros, y luces intermitentes.

Enfermedad de Alzheimer

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Alzheimer (AD). La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa compleja que trae como resultado la pérdida irreversible de neuronas. Proporciona simplemente un ejemplo de una enfermedad neurodegenerativa que también es una condición relacionada con la edad. Las indicaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen deterioro progresivo de la memoria, del juicio, y de la orientación en los alrededores físicos, y del lenguaje. Las indicaciones neuropatológicas de la AD incluyen pérdida neuronal específica de una región, placas amiloideas, y haces neurofibrilares. Las placas amiloideas son placas extracelulares que contienen el péptido amiloide (también conocido como Ap o Ap42), el cual es un producto de la disociación de la proteína precursora del 8-amiloide (también conocida como APP). Los haces neurofibrilares son agregados intracelulares insolubles compuestos de filamentos de la proteína asociada con microtúbulos anormalmente hiperfosforilados, las placas amiloideas tensas y los haces neurofibrilares pueden contribuir a los eventos secundarios que conducen a una pérdida neuronal por apoptosis (Clark y Karlawish, *Ann. Intern. Med.* 138(5): 400 - 410 (2003). Por ejemplo, el p-amiloide induce la apoptosis que depende de la caspasa-2 en neuronas cultivadas (Troy y colaboradores, *J Neurosci.* 20(4): 1386 - 1392). El depósito de placas in vivo puede desencadenar la apoptosis de las neuronas proximales de una manera similar.

Se pueden emplear una variedad de criterios, incluyendo criterios genéticos, bioquímicos, fisiológicos, y cognitivos, para evaluar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto. Los síntomas y el diagnóstico de la AD son conocidos por los médicos. Algunos ejemplos de síntomas y marcadores de la enfermedad de Alzheimer se presentan a continuación. La información acerca de estas indicaciones y otras indicaciones que se sabe que están asociadas con la enfermedad de Alzheimer, se puede utilizar como un "parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer". Un parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer puede incluir información cualitativa o cuantitativa. Un ejemplo de información cuantitativa es un valor numérico de una o más dimensiones, por ejemplo, una concentración de una proteína o un mapa tomográfico. La información cualitativa puede incluir una evaluación, por ejemplo, los comentarios de un médico, o un binario ("sí" / "no"), etc. Un parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer incluye información que indica que el sujeto no está diagnosticado con la enfermedad de Alzheimer, o

que no tiene una indicación particular de enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, un resultado de una prueba cognitiva que no es típico de la enfermedad de Alzheimer, o un polimorfismo genético de APOE no asociado con la enfermedad de Alzheimer.

El deterioro cognitivo progresivo es una indicación de la enfermedad de Alzheimer. Este deterioro puede presentarse como una declinación en la memoria, en el juicio, en la toma de decisiones, en la orientación en los alrededores físicos, y en el lenguaje (Nussbaum y Ellis, *New Eng J. Med.* 348(14): 1356-351364 (2003)). La exclusión de otras formas de demencia puede ayudar en la elaboración de un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. La muerte neuronal conduce a atrofia cerebral progresiva en los pacientes de enfermedad de Alzheimer. Se pueden utilizar técnicas de toma de imágenes (por ejemplo, toma de imágenes de resonancia magnética, o tomografía asistida por ordenador) para detectar las lesiones asociadas con la enfermedad de Alzheimer en el cerebro y/o la atrofia del cerebro.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden exhibir anomalías bioquímicas que resultan de la patología de la enfermedad. Por ejemplo, los niveles de proteína tau en el fluido cerebroespinal, están elevados en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Andreasen, N. y colaboradores, *Arch Neurol.* 58: 349 - 350 (2001)).

Los niveles del péptido amiloide beta 42 (A_β42) se pueden reducir en el CSF de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los niveles de A_β42 se pueden incrementar en el plasma de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Ertekin-Taner, N. y colaboradores, *Science* 290: 2303 - 2304 (2000)). Las técnicas para detectar las anomalías bioquímicas en una muestra de un sujeto incluyen métodos celulares, inmunológicos, y otros métodos biológicos conocidos en la técnica. Para una guía general, véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook y Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3^a Edición, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (2001), Ausubel y colaboradores, *Current Protocols in Molecular Biology* (Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y. (1989)), (Harrow, E. y Lane, D. (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), y las ediciones actualizadas de los mismos.

Por ejemplo, se pueden utilizar anticuerpos, otras inmunoglobulinas, y otros ligandos de enlazamiento específico para detectar una biomolécula, por ejemplo, una proteína u otro antígeno asociado con la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se pueden utilizar uno o más anticuerpos específicos para sondear una muestra. Son posibles diferentes formatos, por ejemplo, los ELISA, ensayos basados en fluorescencia, transferencias tipo Western, y arreglos de proteínas. Los métodos para producir arreglos de polipéptidos se describen en la técnica, por ejemplo, en De Wildt y colaboradores, (2000). *Nature Biotech.* 18, 989 - 994; Lucking y colaboradores, (1999). *Anal. Biochem.* 270, 103 - 111; Ge, H. (2000). *Nucleic Acids Res.* 28, e3, I - VII; MacBeath, G., y Schreiber, S. L. (2000). *Science* 289, 1760 a 1763; y la publicación internacional No. WO 99/51773A1.

En un ensayo, se utiliza un modelo animal no humano de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, un modelo de ratón), por ejemplo, para evaluar un polipéptido o un régimen terapéutico. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 6.509.515 describe uno de tales modelos animales que es naturalmente adecuado para ser utilizado con las pruebas de aprendizaje y memoria. El animal expresa una secuencia de proteína precursora de amiloide (APP) en un nivel en los tejidos del cerebro, de tal manera que el animal desarrolla un trastorno necrológico progresivo dentro de un corto período de tiempo a partir del nacimiento, en términos generales dentro de un año a partir del nacimiento, de preferencia dentro de 2 a 6 meses a partir del nacimiento. La secuencia de la proteína precursora de amiloide se introduce en el animal, o en un ancestro del animal, en una etapa embrionaria, de preferencia en la etapa de una célula, o del oocito fertilizado, y, en términos generales, no después de aproximadamente la etapa de 8 células. Entonces se desarrolla el cigoto o embrión hasta término en un pseudo-embarazo como hembra adoptiva. Los genes de la proteína precursora de amiloide se introducen en un embrión animal, para incorporarse cromosómicamente en un estado que da como resultado la expresión súper endógena de la proteína precursora de amiloide y el desarrollo de una enfermedad necrológica progresiva en las áreas corticolímbicas del cerebro, las áreas del cerebro que son prominentemente afectadas en los estados de enfermedad necrológica progresiva, tales como la enfermedad de Alzheimer. La gliosis y las manifestaciones clínicas en los animales transgénicos afectados, modelan la enfermedad necrológica. Los aspectos progresivos de la enfermedad neurológica se caracterizan por un comportamiento exploratorio y/o locomotor disminuido, y por una menor absorción/utilización de desoxiglucosa, y gliosis hipertrófica en las regiones corticolímbicas del cerebro. Además, los cambios que se ven son similares a aquéllos que se ven en algunos animales durante el envejecimiento. También se describen otros modelos animales en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.387.742; 5.877.399; 6.358.752; y 6.187.992.

Enfermedad de Parkinson

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson incluye neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra que da como resultado la degeneración del sistema de dopamina nigroestriatal que regula la función motora. Esta patología, a su vez, conduce a disfunciones motoras (véase, por ejemplo, Lotharius y colaboradores, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3: 932 - 42 (2002)). Los ejemplos de síntomas motores

incluyen: aquinesia, postura encorvada, dificultad en el modo de andar, inestabilidad postural, catalepsia, rigidez muscular, y temblor. Los ejemplos de síntomas no motores incluyen: depresión, falta de motivación, pasividad, demencia, y disfunción gastrointestinal (véase, por ejemplo, Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991: 1 - 14 (2003) y Pfeiffer, *Lancet Neurol.*, 2: 107 - 16 (2003)). La enfermedad de Parkinson ha sido observada en 0,5 al 1 por ciento de las personas de 65 a 69 años de edad, y del 1 al 3 por ciento entre las personas mayores de 80 años de edad. (Véase, por ejemplo, Nussbaum y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 348: 1356 - 64 (2003)). Los marcadores moleculares de la enfermedad de Parkinson incluyen reducción en la descarboxilasa del aminoácido L aromático (AADC) (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20020172664); y pérdida del contenido de dopamina en las neuronas nigroestriatales (véase, por ejemplo, Fahn, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 991: 1 - 14 (2003) y Lotharius y colaboradores, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3: 932 - 42 (2002)). En algunos casos familiares, la enfermedad de Parkinson está ligada a las mutaciones en los genes individuales que codifican las proteínas alfa-sinucleína y parkina (una ligasa de ubiquitina E3). (Por ejemplo, Riess y colaboradores, *J. Neurol.* 25D Suplemento 1: 13 10 (2003) y Nussbaum y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 348: 1356 - 64 (2003)). Una mutación con cambio de sentido en un gen de hidrolasa de ubiquitina del terminal C específico de las neuronas también está asociado con la enfermedad de Parkinson. (Por ejemplo, Nussbaum y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 348: 1356 - 64 (2003)).

Enfermedad de Huntington

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Huntington. Los métodos para evaluar la eficacia y/o para determinar la dosis efectiva de un polipéptido de fusión Klotho sobre la enfermedad de Huntington incluyen ensayos basados en el organismo, por ejemplo, utilizando un mamífero (por ejemplo, un ratón, rata, primate, o algún otro no humano), u otro animal (por ejemplo, pulpo, pez cebra, o un invertebrado, tal como una mosca o un nemátodo). Están disponibles una cantidad de sistemas de modelos animales para la enfermedad de Huntington. Véase, por ejemplo, Brouillet, *Functional Neurology* 15(4): 239 - 251 (2000); Ona y colaboradores, *Nature* 399: 263 - 267 (1999), Bates y colaboradores, *Hum Mol Genet.* 6(10): 1633 - 7 (1997); Hansson y colaboradores, *J. of Neurochemistry* 78: 694 - 703; y Rubinsztein, D. C., *Trends in Genetics*, Volumen 1S, No. 4, páginas 202 - 209 (una revisión sobre diferentes modelos animales y no humanos de la enfermedad de Huntington).

Un ejemplo de estos modelos animales es la cepa transgénica de ratón de la línea R6/2 (Mangiarini y colaboradores, *Cell* 87: 493 - 506 (1996)). Los ratones R6/2 son ratones transgénicos de enfermedad de Huntington, los cuales sobreexpresan el exón 1 del gen humano de la enfermedad de Huntington (bajo el control del promotor endógeno). El exón 1 del gen humano de la enfermedad de Huntington R6/2 tiene una longitud expandida de repetición de CAG/poliglutamina (150 repeticiones de CAG en promedio). Estos ratones desarrollan una enfermedad neurológica progresiva y finalmente fatal, con muchas características de la enfermedad de Huntington humana. En los ratones R6/2 se observan agregados anormales, constituidos en parte por la parte del terminal N de Huntingtina (codificada por el exón 1 de la enfermedad de Huntington), ambos con 45 en el citoplasma y en los núcleos de las células (Davies y colaboradores, *Cell* 90: 537 - 548 (1997)). Por ejemplo, la proteína Huntingtina humana en el animal transgénico es codificada por un gen que incluye al menos 55 repeticiones de CAG, y más preferiblemente, aproximadamente 150 repeticiones de CAG. Estos animales transgénicos pueden desarrollar un fenotipo del tipo de la enfermedad de Huntington.

Estos ratones transgénicos se caracterizan por una reducción en la ganancia de peso, un lapso de vida reducido, y un deterioro motor caracterizado por un andar anormal, temblor en reposo, torcimiento de las extremidades traseras, e hiperactividad de las 8 a las 10 semanas después del nacimiento (por ejemplo, la cepa R6/2; véase Mangiarini y colaboradores, *Cell* 87: 493 - 506 (1996)). El fenotipo empeora progresivamente hacia la hipoquinesia. Los cerebros de estos ratones transgénicos también demuestran anormalidades neuroquímicas e histológicas, tales como cambios en los receptores de los neurotransmisores (glutamato, dopaminérgico), concentración reducida del aspartato de N-acetilo (un marcador de la integridad neuronal), y un tamaño reducido del estriato y del cerebro. Por lo tanto, la evaluación puede incluir la evaluación de los parámetros relacionados con los niveles de los neurotransmisores, con los niveles de los receptores de los neurotransmisores, con el tamaño del cerebro, y con el tamaño del estriato. Además, están presentes agregados anormales que contienen la parte transgénica de la proteína Huntingtina humana de longitud completa en el tejido cerebral de estos animales (por ejemplo, la cepa de ratón transgénico R6/2). Véase, por ejemplo, Mangiarini y colaboradores, *Cell* 87: 493 - 506 (1996), Davies y colaboradores, *Cell* 90: 537 - 548 (1997), Brouillet, *Functional Neurology* 15(4): 239 - 251 (2000), y Cha y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 95: 6480 - 6485 (1998).

Para analizar el efecto del polipéptido de prueba o del polipéptido conocido descrito en la solicitud en un modelo animal, se administran diferentes concentraciones del polipéptido de prueba al animal transgénico, por ejemplo, mediante la inyección del polipéptido de prueba en el torrente sanguíneo del animal. Se puede evaluar un síntoma del tipo de la enfermedad de Huntington en el animal. Se hace seguimiento entonces al progreso de los síntomas del tipo de la enfermedad de Huntington, por ejemplo, como se describió anteriormente para el modelo de ratón, para determinar si el tratamiento con el polipéptido de prueba da como resultado o no la reducción o el retraso de los síntomas. En otro ensayo, se hace seguimiento a la desagregación de los agregados de proteína Huntingtina en

estos animales. Luego se puede sacrificar al animal, y se obtienen rebanadas de cerebro. Luego se analizan las rebanadas de cerebro para determinar la presencia de agregados que contengan la proteína Huntingtina humana transgénica, una porción de la misma, o una proteína de fusión que contenga la proteína Huntingtina humana, o una porción de la misma. Este análisis puede incluir, por ejemplo, teñir las rebanadas de tejido cerebral con anticuerpo anti-Huntingtina, y agregar un anticuerpo secundario conjugado con FITC, que reconoce al anticuerpo anti-enfermedad de Huntington (por ejemplo, el anticuerpo anti-Huntingtina es un anticuerpo anti-humano de ratón, y el anticuerpo secundario es específico para el anticuerpo humano), y visualizar los agregados de proteína mediante el microscopio de fluorescencia.

Se encuentran disponibles una variedad de métodos para evaluar y/o hacer seguimiento a la enfermedad de Huntington. Se conocen una variedad de síntomas e indicaciones clínicas para la enfermedad. La enfermedad de Huntington provoca un trastorno del movimiento, dificultades psiquiátricas, y cambios cognitivos. El grado, la edad de inicio, y la manifestación de estos síntomas pueden variar. El trastorno del movimiento puede incluir movimientos rápidos y aleatorios como de baile denominados como corea.

Los ejemplos de evaluaciones motoras incluyen: persecución ocular, inicio espasmódico, velocidad espasmódica, disartria, lengua sobresaliente, capacidad táctil de dedos, pronador/supinador, secuencia puño-mano-palma, rigidez de los brazos, bradiquinesia, distonía máxima (tronco, y extremidades superiores e inferiores), corea máxima (por ejemplo, tronco, y extremidades superiores e inferiores), encorvamiento, caminar en fila, y retropulsión. Un ejemplo de tratamiento puede provocar un cambio en el Puntaje Motor Total de 4 (TMS-4), una subescala de la UHDRS, por ejemplo, durante un período de un año.

Cáncer

Los métodos que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se puede utilizar para tratar el cáncer. Cáncer incluye cualquier enfermedad que sea causada por, o que dé como resultado niveles inapropiadamente altos de división celular, niveles inapropiadamente bajos de apoptosis, o ambos. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de cadena pesada, y tumores sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma endotelial, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto del Nilo, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma). Los trastornos linfoproliferativos también se consideran como enfermedades proliferativas.

5. Ejemplos

Ejemplo 1. Expresión y purificación de los polipéptidos de fusión Klotho

Expresión del polipéptido de fusión Klotho

Los polipéptidos de la invención se elaboraron mediante la transfección transitoria de células HEK293T con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular de alfa-Klotho y la variante de FGF23 (R179Q). Los medios acondicionados que contenían los polipéptidos expresados se generaron mediante la transfección transitoria de los plásmidos de expresión respectivos para Klotho, FGF23, y la proteína de fusión de Klotho-FGF23 (R179Q). Las transfecciones se llevaron a cabo en placas de 6 pozos utilizando Lipofectamina 2000 (Invitrogen, Cat. # 11668-019). Cinco horas después de la transfección, se reemplazó la mezcla de transfección con 3 ml de DMEM más FBS al 1%. Se recolectaron los medios acondicionados 72 horas después de la adición de 3 ml de DMEM más FBS al 1%. Las muestras de medio acondicionado de diferentes células HEK293T transitoriamente transfectadas se separaron mediante electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (SDS-PAGE), y se analizaron mediante transferencias tipo Western (Figura 3A) o se tiñeron con azul de Coomassie (Figura 3B).

La electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida se llevó a cabo sobre diferentes muestras (carril 1, Control; carril 2, FGF23; carril 3, sKlotho; carriles 4 - 6, sKlotho-FGF23). La coloración con azul de Coomassie reveló la expresión de

una banda alta de >180 kDa (Figura 3B, indicada por la flecha de la derecha) que no estaba presente en los carriles 1 - 3, que contenían muestras que no se habían transfectado con el vector que codifica el polipéptido de fusión Klotho. La calidad del polipéptido de fusión Klotho secretado en el medio se evaluó mediante transferencia tipo Western (Figura 3A). Se utilizó una IgG2A monoclonal de rata anti-FGF23 (R&D Systems, Cat. # MAB26291) como el anticuerpo primario para detectar los polipéptidos de fusión Klotho mediante transferencias tipo Western. La transferencia tipo Western confirmó que las bandas adicionales observadas en los geles teñidos con Coomassie eran polipéptidos de fusión Klotho. La transferencia tipo Western confirmó que los polipéptidos de fusión Klotho tenían el peso molecular esperado para el polipéptido de fusión Klotho. Este análisis muestra la expresión de la proteína de fusión Klotho-FGF23 (R179Q).

Purificación del polipéptido de fusión Klotho

Los polipéptidos de la invención se purificaron a partir del medio acondicionado a partir de un cultivo de células HEK293T transitoriamente transfectadas con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular de alfa-Klotho y la variante R179Q de FGF23. Para generar el medio acondicionado, se transfectó un vector de expresión que codifica sKlotho-FGF23-6xHis (500 µg de ADN en 18 ml de OptiMEM 1 (GIBCO, Cat. # 11058) mezclado con 18 ml de 2 µg/ml de polietilenimina (PEI) en células HEK293 cultivadas en suspensión en el medio de expresión (464 ml de células HEK293T a razón de 10⁶ células/ml en medio de expresión Freestyle 293 (GIBCO, Cat. # 12338)). Después de la transfección, se permitió que el cultivo se desarrollara (120 horas; 37°C en una incubadora de CO₂ al 5%; agitando a razón de 125 revoluciones por minuto). Al final de la incubación, se recolectó el medio acondicionado mediante centrifugación (1000 rpm durante cinco minutos). El medio acondicionado se aplicó luego a una columna de níquel-agarosa. La sKlotho-FGF23-6xHis se enlazó firmemente a la columna, y se eluyó con imidazol 50 mM. Se dializó luego el material purificado resultante en PBS para remover el imidazol. Se separó una muestra de sKlotho-FGF23-6xHis purificada mediante SDS-PAGE (carril 1, sKlotho-FGF23-6xHis purificada; carril 2, marcador de peso molecular), y se analizó mediante coloración con azul de Coomassie (Figura 3C). El gel de SDS-PAGE teñido confirmó que la sKlotho-FGF23-6xHis purificada tenía el peso molecular esperado. La incapacidad para detectar las bandas correspondientes a proteínas diferentes a sKlotho-FGF23-6xHis de longitud completa en el carril cargado con el material purificado, también mostró que se purificó la sKlotho-FGF23-6xHis.

Ejemplo 2. Ensayo in vitro que evalúa la actividad del polipéptido de fusión Klotho.

Egr-1-luciferasa

Se analizó la actividad biológica del polipéptido de fusión alfa-Klotho expresado en ensayos del reportero de Egr-1-luciferasa. El enlazamiento del polipéptido de fusión Klotho al receptor de FGF23 dio como resultado la activación secuencia abajo de Egr-1, y la expresión de un reportero de luciferasa regulado por el promotor de Egr-1. El gen reportero de Egr-1-luciferasa se construyó con base en aquél reportado por Urakawa y colaboradores (Nature, 2006, Volumen 444, 770 - 774). Las células HEK293T sembradas en una placa de poli-D-lisina de 48 pozos, se transfectaron con el gen reportero de Egr-1-luciferasa junto con un gen reportero de normalización de la transfección (luciferasa de Renilla). Cinco horas después de la transfección del gen reportero de Egr-1-luciferasa, se reemplazó la mezcla de transfección con 3 ml de DMEM más FBS al 1%. Se recolectaron los medios acondicionados 72 horas después de la adición de 3 ml de DMEM más FBS al 1%. Cinco horas más tarde, se reemplazó la mezcla de transfección con una muestra a la cual se le analizó su actividad. En los experimentos iniciales, se analizó el medio acondicionado al 50% (solo o conteniendo Klotho, FGF23, Klotho y FGF23, y la proteína de fusión de Klotho-FGF23 (R179Q)), y DMEM al 50% con FBS al 1% en presencia o en ausencia de 20 µg/ml de heparina (Sigma, Cat. # H8537; disuelta en DMEM como un patrón de 2 mg/ml) en los ensayos del reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 4). Otros experimentos utilizaron cantidades definidas de los polipéptidos purificados (Figuras 5A y 5B). Se lisaron las células 20 horas después en regulador de lisis pasivo (Promega, Cat. # E194A), y se determinaron las actividades de la luciferasa utilizando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo (Promega, Cat. # E2940).

En los experimentos iniciales, se demostró la actividad del polipéptido de fusión Klotho en un medio acondicionado no fraccionado. Utilizando el gen reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 4), estos experimentos cuantificaron los cambios de plegamiento en la expresión del reportero de luciferasa. El medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y el dominio extracelular de una proteína Klotho activó la Egr-1-luciferasa, pero el medio acondicionado que contenía solamente FGF23 o el medio acondicionado que contenía solamente el dominio extracelular de Klotho, no activó la Egr-1-luciferasa. El medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó al gen reportero de Egr-1-luciferasa en contraste con el medio acondicionado que contenía o bien FGF23 o bien Klotho solos. En estos experimentos, el medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó al gen reportero de Egr-1-luciferasa significativamente mejor que el medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y Klotho. En presencia de heparina, mejoraron significativamente las inducciones mediante el medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) y el medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y Klotho. La Tabla 1 enlista la expresión relativa de diferentes polipéptidos de fusión de FGF-Klotho en el medio acondicionado, y la actividad

relativa del medio acondicionado no fraccionado correspondiente a los diferentes polipéptidos de fusión de FGF-Klotho en los ensayos del reportero de Egr-1-luciferasa.

Tabla 1. Expresión y actividades de las variantes de fusión de sKlotho-FGF23

	Constructos de fusión sKlotho-FGF23	Expresión	Actividad en el gen reportero de Egr-1-luc
1	sKlotho-FGF23	buena	sí
2	IgG sp-sKlotho-FGF23	buena	sí
3	sKL-D1-FGF23	buena	no
4	sKL-D2-FGF23	no	n.a.
5	s(KL-D1)2-FGF23	buena	no
6	sKL-D1/D2-FGF23	no	n.a.
7	ssKlotho(Δ N-26)-FGF23	pobre	no*
8	sKLD1-D2(Δ 692-965)-FGF23	pobre	no*
9	sKL-D1-D2(Δ 507-798)-FGF23	pobre	no*
10	FGF23-sKlotho	pobre	no*

* la falta de actividad puede ser el resultado de la baja expresión

También se llevaron a cabo ensayos del reportero de Egr-1-luciferasa utilizando cantidades definidas de proteínas purificadas a partir del medio acondicionado, utilizando el procedimiento de purificación como se describe en el Ejemplo 1. De una forma consistente con los resultados anteriores utilizando el medio acondicionado no fraccionado que contenía los polipéptidos expresados, el tratamiento con una combinación de FGF23 y sKlotho purificados dio como resultado la actividad del reportero de luciferasa, pero el tratamiento con FGF23 purificado solo no lo hizo (Figura 5A). La actividad del reportero de luciferasa a partir de la combinación de FGF23 y sKlotho purificados fue adicionalmente dependiente de la dosis de sKlotho purificado, y se podría mejorar el efecto mediante la presencia de heparina (20 μ g/ml). Se podría detectar un efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de la luciferasa en concentraciones tan bajas como aproximadamente de 1,21 nM (cambio de 1,2 veces) y al menos hasta aproximadamente 19,3 nM (cambio de 2,4 veces) en los ensayos del reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 5B). La actividad del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de luciferasa mejoró de una manera significativa en presencia de heparina (20 μ g/ml). En presencia de heparina, se pudo detectar el efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de luciferasa en una concentración tan baja como de aproximadamente 0,6 nM (cambio de 2,0 veces). El resultado mostró que sKlotho-FGF23-6xHis purificada indujo, de una forma dependiente de la dosis, al gen reportero de EGR-1-luc y ese tratamiento con sKlotho-FGF23-6xHis.

Ejemplo 3. Ensayo in vitro que evalúa el efecto del polipéptido de fusión Klotho sobre células musculares.

Se analizó el efecto biológico del polipéptido de fusión Klotho expresado, sobre mioblastos C2C12. El tratamiento de mioblastos C2C12 con IGF-1, FGF2, o sKlotho-FGF23 dio como resultado el crecimiento de miotubos y la fosforilación de las proteínas de señalización. Se sembraron los mioblastos C2012 con una densidad de 40.000 células/pozo en placas de 6 pozos recubiertas con poli-D-lisina y fibronectina, en el medio de cultivo (3 partes de DMEM y 1 parte de F12), FBS al 10%, Glut al 1%; P/S al 1%; ácido linólico al 1%; ITS al 0,1%; [insulina (10 mg/ml), transferrina (5,5 mg/ml), y selenio (5 ng/ml)]. Después de que los mioblastos alcanzaron la confluencia (3 días), se cambió el medio por medio de diferenciación (DMED con suero de caballo al 2%; Glut al 1%; P/S al 1%).

Para los experimentos del diámetro de miotubos, tres días después se cambió el medio confluyente por medio de diferenciación, se trataron las células con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml), o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o en presencia de dexametasona (100 μ M) durante 24 horas en el medio de diferenciación. Al final del tratamiento, se fijaron las células con glutaraldehído (al 5% en PBS), y se recolectaron múltiples imágenes fluorescentes. El diámetro de los miotubos se midió utilizando el programa Pipeline Pilot para determinar la hipertrofia o la atrofia.

Para los experimentos de fosforilación de la proteína de señalización, se cambió tres días después el medio confluyente por el medio de diferenciación, se mantuvo las células sin alimentación durante cuatro horas con DMEM sin FBS, y luego se trataron con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml) o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o en presencia de Rapamicina (40 nM) durante 30 minutos. Se lisaron las células en regulador RIPA en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa. Se llevó a cabo el análisis de transferencia tipo Western, y se sondearon las membranas con diferentes anticuerpos, como se indica en la figura, y se revelaron sobre películas de rayos X, que se escanearon.

Los resultados de este estudio demostraron que sKlotho-FGF23 dio como resultado un aumento en el diámetro de los miotubos, en comparación con el control e indujo hipertrofia de miotubos C2C12, de una manera similar a los resultados para IGF-1 y FGF2 (Figura 6A). Además, el tratamiento con sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 pudo revertir parcialmente la atrofia de los miotubos inducida por dexametasona, con base en las mediciones del diámetro de los

miotubos. No se observó diferencia alguna entre sKlotho-FGF23 y FGF2 sobre la morfología de los miotubos (medida por el espesor de los miotubos) en ausencia o en presencia de dexametasona. Los efectos tróficos de sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 fueron estadísticamente significativos.

De una manera consistente con los efectos sobre los miotubos C2C12, la señalización de la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 condujo a la fosforilación de p70S6K y ERK, pero no de AKT o FoxO, en los miotubos C2C12 (Figura 6B). El efecto de sKlotho-FGF23 sobre la señalización fue similar a aquél de FGF2, pero fue distinto de aquél de IGF-1. Se observó que la extensión de la fosforilación de ERK mediante sKlotho-FGF23 era menor que aquella de IGF-1 o FGF2. La fosforilación de p70S6K mediante sKlotho-FGF23 fue sensible a la rapamicina. En los experimentos que involucran células C2C12, no se requirió de heparina para activar la señalización. Estos resultados muestran que un polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23 activó la señalización en los miotubos C2612.

Listado de secuencias

<110> Novartis AG

<120> Métodos de Composiciones que utilizan polipéptidos de fusión Klotho FGF

<130> 52377-US-NP

<160> 45

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5003

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 1

ES 2 479 417 T3

cgcgagcat	gcccgccagc	gccccgccgc	gcccgccgcg	gcccgccccg	ccgtcgctgt	60
cgctgctgct	ggtgctgctg	ggcctggggc	gcccgccgct	gctgcccggag	ccgggagacg	120
gcgcgagac	ctgggcccgt	ttctcgccgc	ctctgcccc	cgaggccgcg	ggcctcttcc	180
agggcacctt	ccccgacggc	ttcctctggg	ccgtgggcag	cgccgcctac	cagaccgagg	240
gcggtggca	gcagcacggc	aagggtgcgt	ccatctggga	tacgttcacc	caccaccccc	300
tggcaccccc	gggagactcc	cggaacgcc	gtctgccgtt	gggcccggc	tcgcccgtgc	360
agcccgccac	cggggacgta	gccagcgaca	gctacaacaa	cgtcttccgc	gacacggagg	420
cgctgcccga	gctcggggtc	actcactacc	gcttctccat	ctcgtggggc	cgagtgtctc	480
ccaatggcag	cgccggcgtc	cccaaccgcg	aggggctgcg	ctactaccgg	cgctgctgg	540
agcggctgcg	ggagctgggc	gtgcagccc	tggtcaccct	gtaccactgg	gacctgcccc	600
agcgcctgca	ggacgcctac	ggcggctggg	ccaaccgcgc	cctggccgac	cacttcaggg	660
attacgcgga	gctctgcttc	cgccacttcg	gcggtcaggt	caagtactgg	atcaccatcg	720
acaacccta	cgtggtggcc	tggcacggct	acgccaccgg	gcccctggcc	cccggcatcc	780
ggggcagccc	gcccgtcggg	tacctggtgg	cgcaaacct	cctcctggct	catgccaaag	840
tctggcatct	ctacaatact	tctttccgtc	ccactcaggg	aggtcaggtg	tccattgccc	900
taagctctca	ctggatcaat	cctcgaagaa	tgaccgacca	cagcatcaaa	gaatgtcaaa	960
aatctctgga	ctttgtacta	ggttggtttg	ccaaaccgct	atctattgat	ggtgactatc	1020
ccgagagcat	gaagaataac	ctttcatcta	ttctgcctga	ttttactgaa	tctgagaaaa	1080
agttcatcaa	aggaactgct	gacttttttg	ctctttgctt	tggaccacc	ttgagttttc	1140
aacttttgga	ccctcacatg	aagtccgcgc	aattggaatc	tcccaacctg	aggcaactgc	1200
ttcctggat	tgacctgaa	ttaaccatc	ctcaaatatt	tattgtggaa	aatggctggt	1260
ttgtctcagg	gaccaccaag	agagatgatg	ccaaatatat	gtattacctc	aaaagttca	1320
tcatggaac	cttaaaagcc	atcaagctgg	atggggtgga	tgtcatcggg	tataccgcat	1380

ES 2 479 417 T3

ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct 1440
 atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc 1500
 aaaagctgat agagaaaaat ggcttccctc ctttacctga aaatcagccc ctagaagggga 1560
 catttccctg tgactttgct tggggagtgt ttgacaacta cattcaagta gataccactc 1620
 tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta 1680
 ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaatccta ctgtgttgac tttgctgcca 1740
 tccagcccca gatcgettta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg 1800
 actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt 1860
 actatcgtg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccacagt gtggccctgt 1920
 ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg 1980
 agaacccta cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg 2040
 gccatcacgt caagctttgg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca 2100
 gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg coctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt 2160
 ttaggcacgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg 2220
 cctgcccttt ctccaaaag gacaaaagag tggccgagag agttttggaa tttgacattg 2280
 gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc 2340
 tgaaccaaag aaacaatttt cttcttctt atttcaactga agatgaaaaa aagctaatcc 2400
 agggtacctt tgactttttg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa 2460
 aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt 2520
 ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgccctgggg gttgcgcaa gtgctgaact 2580
 ggctgaagtt caagtacgga gacctccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg 2640
 ggctgcacgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag 2700
 ctctcaaagc ccacatactg gatggatca atctttgctg atactttgct tattcgttta 2760
 acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca 2820
 aggcacccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa 2880
 ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt tttttcaca 2940
 cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctatTTTT tgcttctatt atttctctct 3000
 cocttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt 3060
 tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc 3120
 taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt 3180
 atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg 3240
 cctgaatttg ttctcttttt ggggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac 3300

ES 2 479 417 T3

aactaacia aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacattttgtg cagaaatttg 3360
 aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga 3420
 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc 3480
 cataataatg cctagtggtc tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg 3540
 gcagatacag gagagacgac agagggctct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc 3600
 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat 3660
 tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaaccctgt gtccttgagg 3720
 gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagtatc 3780
 tgcggaaaaa caaacatgaa tctctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg 3840
 tgaatacag tataccgagc tggctctagg tggaggaaaag gaggaaaaag tgcttattat 3900
 gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga 3960
 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgcact 4020
 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa 4080
 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc 4140
 tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac 4200
 tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat 4260
 gccccttaa taagtcttgc tgattttcag acagggaggt ctctctatta cactggagct 4320
 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg 4380
 ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta taataatata ctgtactata taatatatca 4440
 tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg 4500
 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt 4560
 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa 4620
 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaaac atttcctacg 4680
 tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagat ctttattaat ttttattatg 4740
 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt 4800
 ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttcttattaa 4860
 tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact 4920
 gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca 4980
 actttttgcc ttctttcata atc 5003

<210> 2

<211> 1012

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

ES 2 479 417 T3

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

ES 2 479 417 T3

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

ES 2 479 417 T3

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

ES 2 479 417 T3

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala
 980 985 990

Ser Ile Ile Ser Leu Ser Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg
 995 1000 1005

Arg Ser Tyr Lys
 1010

<210> 3

<211> 3279

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 3

ES 2 479 417 T3

atcctcagtc tcccagttca agctaatacat tgacagagct ttacaatcac aagctttttac 60
 tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg 120
 atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa 180
 tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgatcatcctg tcagcactta ttctgctacg 240
 agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac 300
 tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc ctaaaaaact ttttctgggg 360
 tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc 420
 tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgac agcagcacga atggttccag 480
 tgacagttat attttctgga aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt 540
 ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa 600
 cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgtta gaaacattga 660
 acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg 720
 gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat 780
 gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca 840
 tgggtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac 900
 tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttg cataactaca acacacattt 960
 ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa 1020
 ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg 1080
 atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt 1140
 gttctccgtt ctaccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga 1200
 tttctttgcc ttttctttt gacccaacaa cttcaagccc ctaaaccacca tggctaaaaat 1260
 gggacaaaaat gtttactta atttaagaga agcgtgaac tggattaaac tggaaatacaa 1320
 caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga 1380
 agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag 1440
 gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgctgtgctt ctctggatg gctttgaatg 1500
 gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa 1560
 agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt 1620
 ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt cctgtgact tctcctgggg 1680

ES 2 479 417 T3

tgtcactgaa tctgttctta agccccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc 1740
 tcattctgtac gtgtggaacg ccaactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag 1800
 gctgaaaaca cgaccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat 1860
 gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtccttcc 1920
 cactggcaac ctgtccgcg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag 1980
 tgaggggctg aagcttgga tctccgcat ggtaaccctg tattatccga cccacgcccc 2040
 cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaaccat cgacggccga 2100
 ggccctccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg 2160
 gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac 2220
 ctacggggcg gcgcacaacc tgctgggtgg ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg 2280
 gcagttcagg ccctcacagc gcggggccgt gtcgctgtcg ctgcacgcg actggggcgga 2340
 acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcgcc gagegcttcc tgcagttcga 2400
 gatcgcttg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac taccgcgcg ccatgagggga 2460
 atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gcctgccgc gcctcaccga 2520
 ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac 2580
 taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca 2640
 gtttctgcag gacatcacc gcctgagctc ccccacgcgc ctggctgtga ttccctgggg 2700
 ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtcgggag gaactacggc gacatggaca ttacatcac 2760
 cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg 2820
 gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta 2880
 ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaaccaga tttggattct tcacatctga 2940
 ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagt atcagcagca ggggcttccc 3000
 ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gaccaagaa aatacagagt gcactgtctg 3060
 cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgettct tctccaccct 3120
 ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc 3180
 aaaaaactta caacacatac cattaagaa aggcaagaga gttgtagct aaactgatct 3240
 gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc 3279

<210> 4

<211> 1044

<212> PRT

ES 2 479 417 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

ES 2 479 417 T3

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
 20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
 35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
 50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
 65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
 85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
 100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
 115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
 130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
 145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
 165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
 180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
 195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
 210 215 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
 225 230 235 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
 245 250 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
 260 265 270

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln
530 535 540

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
580 585 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
595 600 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625 630 635 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
645 650 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
660 665 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705 710 715 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780

ES 2 479 417 T3

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
820 825 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

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

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035
Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

ES 2 479 417 T3

<210> 5

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala
1 5 10 15

Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile
20 25 30

Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg
35 40 45

Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr
50 55 60

Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu
65 70 75 80

Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp
85 90 95

Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly
100 105 110

Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val
115 120 125

Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln
130 135 140

Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg
145 150 155 160

Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr
165 170 175

Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala
180 185 190

Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr
195 200 205

ES 2 479 417 T3

Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu
 210 215 220

Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala
 225 230 235 240

Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile
 245 250 255

Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys
 260 265 270

Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu
 275 280 285

Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys
 290 295 300

Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe
 305 310 315 320

Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn
 325 330 335

Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln
 340 345 350

Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
 355 360 365

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr
 370 375 380

Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala
 385 390 395 400

Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg
 405 410 415

Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu
 420 425 430

Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly
 435 440 445

Phe

<210> 6

<211> 437

ES 2 479 417 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 6

Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
 1 5 10 15

Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
 20 25 30

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
 35 40 45

Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro
 50 55 60

Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
 85 90 95

His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
 100 105 110

Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
 115 120 125

Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
 130 135 140

Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
 145 150 155 160

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
 165 170 175

Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
 180 185 190

Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
 195 200 205

Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
 210 215 220

ES 2 479 417 T3

Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
 225 230 235 240

Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
 245 250 255

Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
 260 265 270

Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
 275 280 285

Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
 290 295 300

Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
 305 310 315 320

Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu
 325 330 335

Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met
 340 345 350

Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp
 355 360 365

Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys
 370 375 380

Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser
 385 390 395 400

Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala
 405 410 415

Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile
 420 425 430

Asp Ser Asn Gly Phe
 435

<210> 7

<211> 949

<212> PRT

ES 2 479 417 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 7

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro

ES 2 479 417 T3

			260					265						270			
Arg	Arg	Met	Thr	Asp	His	Ser	Ile	Lys	Glu	Cys	Gln	Lys	Ser	Leu	Asp		
		275					280					285					
Phe	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Ala	Lys	Pro	Val	Phe	Ile	Asp	Gly	Asp	Tyr		
	290					295					300						
Pro	Glu	Ser	Met	Lys	Asn	Asn	Leu	Ser	Ser	Ile	Leu	Pro	Asp	Phe	Thr		
305					310					315					320		
Glu	Ser	Glu	Lys	Lys	Phe	Ile	Lys	Gly	Thr	Ala	Asp	Phe	Phe	Ala	Leu		
				325					330					335			
Cys	Phe	Gly	Pro	Thr	Leu	Ser	Phe	Gln	Leu	Leu	Asp	Pro	His	Met	Lys		
			340					345					350				
Phe	Arg	Gln	Leu	Glu	Ser	Pro	Asn	Leu	Arg	Gln	Leu	Leu	Ser	Trp	Ile		
		355					360						365				
Asp	Leu	Glu	Phe	Asn	His	Pro	Gln	Ile	Phe	Ile	Val	Glu	Asn	Gly	Trp		
	370					375					380						
Phe	Val	Ser	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg	Asp	Asp	Ala	Lys	Tyr	Met	Tyr	Tyr		
385					390					395					400		
Leu	Lys	Lys	Phe	Ile	Met	Glu	Thr	Leu	Lys	Ala	Ile	Lys	Leu	Asp	Gly		
				405					410					415			
Val	Asp	Val	Ile	Gly	Tyr	Thr	Ala	Trp	Ser	Leu	Met	Asp	Gly	Phe	Glu		
			420					425					430				
Trp	His	Arg	Gly	Tyr	Ser	Ile	Arg	Arg	Gly	Leu	Phe	Tyr	Val	Asp	Phe		
		435					440					445					
Leu	Ser	Gln	Asp	Lys	Met	Leu	Leu	Pro	Lys	Ser	Ser	Ala	Leu	Phe	Tyr		
	450					455					460						
Gln	Lys	Leu	Ile	Glu	Lys	Asn	Gly	Phe	Pro	Pro	Leu	Pro	Glu	Asn	Gln		
465					470					475					480		
Pro	Leu	Glu	Gly	Thr	Phe	Pro	Cys	Asp	Phe	Ala	Trp	Gly	Val	Val	Asp		
				485					490					495			
Asn	Tyr	Ile	Gln	Val	Asp	Thr	Thr	Leu	Ser	Gln	Phe	Thr	Asp	Leu	Asn		
			500					505					510				
Val	Tyr	Leu	Trp	Asp	Val	His	His	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Lys	Val	Asp		

ES 2 479 417 T3

	515					520						525				
Gly	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Tyr	Cys	Val	Asp	Phe	Ala	Ala	
	530					535					540					
Ile	Gln	Pro	Gln	Ile	Ala	Leu	Leu	Gln	Glu	Met	His	Val	Thr	His	Phe	
545					550					555					560	
Arg	Phe	Ser	Leu	Asp	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu	Pro	Leu	Gly	Asn	Gln	Ser	
				565					570					575		
Gln	Val	Asn	His	Thr	Ile	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Arg	Cys	Met	Ala	Ser	Glu	
			580					585					590			
Leu	Val	Arg	Val	Asn	Ile	Thr	Pro	Val	Val	Ala	Leu	Trp	Gln	Pro	Met	
		595					600					605				
Ala	Pro	Asn	Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Leu	Leu	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Trp	
	610					615						620				
Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ala	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Cys	
625					630					635					640	
Phe	Gln	Glu	Leu	Gly	His	His	Val	Lys	Leu	Trp	Ile	Thr	Met	Asn	Glu	
				645					650					655		
Pro	Tyr	Thr	Arg	Asn	Met	Thr	Tyr	Ser	Ala	Gly	His	Asn	Leu	Leu	Lys	
			660					665					670			
Ala	His	Ala	Leu	Ala	Trp	His	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	His	Ala	
		675					680					685				
Gln	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Ile	Ala	Leu	Gln	Ala	Asp	Trp	Ile	Glu	Pro	
	690					695					700					
Ala	Cys	Pro	Phe	Ser	Gln	Lys	Asp	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Arg	Val	Leu	
705					710					715					720	
Glu	Phe	Asp	Ile	Gly	Trp	Leu	Ala	Glu	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Gly	Asp	
				725				730						735		
Tyr	Pro	Trp	Val	Met	Arg	Asp	Trp	Leu	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn	Phe	Leu	
			740					745					750			
Leu	Pro	Tyr	Phe	Thr	Glu	Asp	Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Gln	Gly	Thr	Phe	
		755					760					765				
Asp	Phe	Leu	Ala	Leu	Ser	His	Tyr	Thr	Thr	Ile	Leu	Val	Asp	Ser	Glu	

ES 2 479 417 T3

770

775

780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu
945

<210> 8

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 8

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala

ES 2 479 417 T3

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 9

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Arg Arg Leu Arg Ala
20 25

<210> 10

<211> 45

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 10

ggaggtggag gtcaggagg tggaggtca ggaggtggag gtca 45

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 1

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

Gly

1

<210> 14

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

Gly Gly
1

<210> 15

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 15

Gly Ser
1

<210> 16

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 16

Gly Gly Ser
1

<210> 17

<211> 1

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 479 417 T3

<400> 17

Ala
1

<210> 18

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 18

Ala Ala
1

<210> 19

<211> 1228

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

ES 2 479 417 T3

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

ES 2 479 417 T3

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540

ES 2 479 417 T3

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

ES 2 479 417 T3

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
980 985 990

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
995 1000 1005

Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
1010 1015 1020

Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
1025 1030 1035

Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
1040 1045 1050

ES 2 479 417 T3

Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065

Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080

Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095

Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125

Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140

Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155

Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170

Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185

Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200

Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 20

<211> 1220

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 20

ES 2 479 417 T3

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
20 25 30

ES 2 479 417 T3

Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
35 40 45

Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
65 70 75 80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
85 90 95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
100 105 110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
115 120 125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
130 135 140

Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu
145 150 155 160

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
165 170 175

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
180 185 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
195 200 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
210 215 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
245 250 255

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
260 265 270

Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
275 280 285

ES 2 479 417 T3

Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
 290 295 300

Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
 305 310 315 320

Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
 325 330 335

Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
 340 345 350

Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
 355 360 365

Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
 370 375 380

Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
 385 390 395 400

Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
 405 410 415

Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
 420 425 430

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
 435 440 445

Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
 450 455 460

Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
 465 470 475 480

Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
 485 490 495

Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
 500 505 510

Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
 515 520 525

Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
 530 535 540

ES 2 479 417 T3

His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg
 545 550 555 560

Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu
 565 570 575

Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala
 580 585 590

Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu
 595 600 605

Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr
 610 615 620

Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro
 625 630 635 640

Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu
 645 650 655

Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His
 660 665 670

Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
 675 680 685

Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
 690 695 700

Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
 705 710 715 720

Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
 725 730 735

Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
 740 745 750

Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
 755 760 765

Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
 770 775 780

Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
 785 790 795 800

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg
 1055 1060 1065

Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg
 1070 1075 1080

Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
 1085 1090 1095

Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 1100 1105 1110

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser
 1115 1120 1125

Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro
 1130 1135 1140

Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro
 1145 1150 1155

Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala
 1160 1165 1170

Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
 1175 1180 1185

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr
 1190 1195 1200

His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys
 1205 1210 1215

Phe Ile
 1220

<210> 21

<211> 762

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

ES 2 479 417 T3

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
 275 280 285

Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
 290 295 300

Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
 305 310 315 320

Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
 325 330 335

Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
 340 345 350

Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
 355 360 365

Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
 370 375 380

Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
 385 390 395 400

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
 405 410 415

Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
 420 425 430

Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
 435 440 445

Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
 450 455 460

Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
 465 470 475 480

Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
 485 490 495

Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 500 505 510

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn
 515 520 525

ES 2 479 417 T3

Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr
 530 535 540

Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
 545 550 555 560 565

His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile
 565 570 575

Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 580 585 590

Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr
 595 600 605

Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly
 610 615 620

Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
 625 630 635 640

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser
 645 650 655

Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr
 660 665 670

Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg
 675 680 685

Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro
 690 695 700

Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
 705 710 715 720

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
 725 730 735

Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 740 745 750

<210> 23

<211> 1215

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 479 417 T3

<400> 23

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
 20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
 35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
 50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
 65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
 85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
 100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
 115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
 130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
 145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
 165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
 180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255

ES 2 479 417 T3

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

ES 2 479 417 T3

Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala
515 520 525

Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly
530 535 540

Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro
545 550 555 560

Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro
565 570 575

Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val
580 585 590

Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg
595 600 605

Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val
610 615 620

Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu
625 630 635 640

Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu
645 650 655

Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu
660 665 670

Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly
675 680 685

Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala
690 695 700

Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser
705 710 715 720

Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala
725 730 735

Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly
740 745 750

Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met
755 760 765

ES 2 479 417 T3

Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu
770 775 780

Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser
785 790 795 800

Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu
805 810 815

Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly
820 825 830

Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln
835 840 845

Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu
850 855 860

Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser
865 870 875 880

Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys
885 890 895

Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val
900 905 910

Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg
915 920 925

Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln
930 935 940

Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
945 950 955 960

Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Glu Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala
980 985 990

Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr
995 1000 1005

Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
1010 1015 1020

ES 2 479 417 T3

His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met
 1025 1030 1035

Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met
 1040 1045 1050

Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
 1055 1060 1065

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr
 1070 1075 1080

Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe
 1085 1090 1095

Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met
 1100 1105 1110

Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile
 1115 1120 1125

Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln
 1130 1135 1140

Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys
 1145 1150 1155

Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
 1160 1165 1170

Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 1175 1180 1185

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr
 1190 1195 1200

Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1205 1210 1215

<210> 24

<211> 1189

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

ES 2 479 417 T3

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro
20 25 30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala
35 40 45

Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln
50 55 60

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg
65 70 75 80

Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys
85 90 95

Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met
100 105 110

His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro
115 120 125

Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg
130 135 140

Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala
145 150 155 160

Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala
165 170 175

Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu
180 185 190

Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp
195 200 205

Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly
210 215 220

His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu
225 230 235 240

Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala
245 250 255

Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val
260 265 270

ES 2 479 417 T3

Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
 275 280 285

Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
 290 295 300

Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
 305 310 315 320

Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
 325 330 335

Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
 340 345 350

Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
 355 360 365

Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
 370 375 380

Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
 385 390 395 400

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
 405 410 415

Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
 420 425 430

Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
 435 440 445

Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
 450 455 460

Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
 465 470 475 480

Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
 485 490 495

Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Thr Phe Pro Cys Asp
 500 505 510

Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu
 515 520 525

ES 2 479 417 T3

Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser
530 535 540

Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser
545 550 555 560

Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln
565 570 575

Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile
580 585 590

Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr
595 600 605

Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val
610 615 620

Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu
625 630 635 640

Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe
645 650 655

Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys
660 665 670

Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser
675 680 685

Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr
690 695 700

Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu
705 710 715 720

Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys
725 730 735

Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu
740 745 750

Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu
755 760 765

Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys
770 775 780

ES 2 479 417 T3

Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr
 785 790 795 800
 Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp
 805 810 815
 Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro
 820 825 830
 Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp
 835 840 845
 Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly
 850 855 860
 Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr
 865 870 875 880
 Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
 885 890 895
 Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala
 900 905 910
 Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys
 915 920 925
 Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Gly
 930 935 940
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 945 950 955 960
 Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly
 965 970 975
 Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
 980 985 990
 Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr
 995 1000 1005
 Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile
 1010 1015 1020
 Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly
 1025 1030 1035

ES 2 479 417 T3

Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe
 1040 1045 1050

Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro
 1055 1060 1065

Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
 1070 1075 1080

Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 1085 1090 1095

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg
 1100 1105 1110

Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu
 1115 1120 1125

Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser
 1130 1135 1140

Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala
 1145 1150 1155

Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
 1160 1165 1170

Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe
 1175 1180 1185

Ile

<210> 25

<211> 1219

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 25

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

1070						1075						1080			
Val	Val	Pro	Trp	Gly	Leu	Arg	Lys	Val	Leu	Asn	Trp	Leu	Lys	Phe	
	1085					1090					1095				
Lys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro	Met	Tyr	Ile	Ile	Ser	Asn	Gly	Ile	Asp	
	1100					1105					1110				
Asp	Gly	Leu	His	Ala	Glu	Asp	Asp	Gln	Leu	Arg	Val	Tyr	Tyr	Met	
	1115					1120					1125				
Gln	Asn	Tyr	Ile	Asn	Glu	Ala	Leu	Lys	Ala	His	Ile	Leu	Asp	Gly	
	1130					1135					1140				
Ile	Asn	Leu	Cys	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Arg	Thr	
	1145					1150					1155				
Ala	Pro	Arg	Phe	Gly	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Phe	Glu	
	1160					1165					1170				
Pro	Lys	Ala	Ser	Met	Lys	His	Tyr	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Ser	Asn	
	1175					1180					1185				
Gly	Phe	Pro	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Glu	Arg	Phe	Cys	Pro	Glu	Glu	
	1190					1195					1200				
Phe	Thr	Val	Cys	Thr	Glu	Cys	Ser	Phe	Phe	His	Thr	Arg	Lys	Ser	
	1205					1210					1215				

Leu

<210> 26

<211> 700

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 26

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

ES 2 479 417 T3

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
245 250 255

Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
260 265 270

Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
275 280 285

His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
290 295 300

Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
305 310 315 320

ES 2 479 417 T3

Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
 325 330 335

Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
 340 345 350

Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
 355 360 365

Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
 370 375 380

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
 385 390 395 400

Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
 405 410 415

Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
 420 425 430

Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
 435 440 445

Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
 450 455 460

Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
 465 470 475 480

Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
 485 490 495

Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
 500 505 510

Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
 515 520 525

Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
 530 535 540

Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
 545 550 555 560

Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
 565 570 575

ES 2 479 417 T3

His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
 580 585 590

Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
 595 600 605

Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
 610 615 620

Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
 625 630 635 640

Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
 645 650 655

Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
 660 665 670

Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
 675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe
 690 695 700

<210> 27

<211> 688

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 27

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

ES 2 479 417 T3

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
 100 105 110
 Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
 115 120 125
 Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 130 135 140
 Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 145 150 155 160
 Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175
 His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190
 Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
 195 200 205
 Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
 245 250 255
 Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
 260 265 270
 Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
 275 280 285
 Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
 290 295 300
 Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
 305 310 315 320
 Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
 325 330 335
 Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
 340 345 350

ES 2 479 417 T3

Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
 355 360 365

Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
 370 375 380

Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
 385 390 395 400

Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
 405 410 415

Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
 420 425 430

Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
 435 440 445

Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
 450 455 460

Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
 465 470 475 480

Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
 485 490 495

Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
 500 505 510

Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
 515 520 525

Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
 530 535 540

Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
 545 550 555 560

Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
 565 570 575

Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
 580 585 590

Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
 595 600 605

ES 2 479 417 T3

Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
610 615 620

Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
625 630 635 640

Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
645 650 655

Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
660 665 670

Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
675 680 685

<210> 28

<211> 1149

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 28

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
 35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
 65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
 85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
 100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
 115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 130 135 140

ES 2 479 417 T3

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
 195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
 245 250 255

Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
 260 265 270

Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
 275 280 285

His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
 290 295 300

Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
 305 310 315 320

Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
 325 330 335

Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
 340 345 350

Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
 355 360 365

Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
 370 375 380

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
 385 390 395 400

ES 2 479 417 T3

Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
405 410 415

Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
420 425 430

Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
435 440 445

Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
450 455 460

Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
465 470 475 480

Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
485 490 495

Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
500 505 510

Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
515 520 525

Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
530 535 540

Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
545 550 555 560

Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
565 570 575

His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
580 585 590

Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
595 600 605

Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
610 615 620

Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625 630 635 640

Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
645 650 655

ES 2 479 417 T3

Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670

Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Gln Gly Thr Phe
690 695 700

Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu
705 710 715 720

Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe
725 730 735

Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu
740 745 750

Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala
755 760 765

Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu
770 775 780

Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu
785 790 795 800

Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr
805 810 815

Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val
820 825 830

Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly
835 840 845

Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu
850 855 860

Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile
865 870 875 880

Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu
885 890 895

Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His
900 905 910

ES 2 479 417 T3

Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser
 915 920 925

Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His
 930 935 940

Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln
 945 950 955 960

Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile
 965 970 975

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu
 980 985 990

Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp
 995 1000 1005

Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu
 1010 1015 1020

Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg
 1025 1030 1035

Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile
 1040 1045 1050

Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
 1055 1060 1065

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
 1070 1075 1080

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr
 1085 1090 1095

Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr
 1100 1105 1110

Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp
 1115 1120 1125

Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
 1130 1135 1140

Ile Glu Lys Asn Gly Phe
 1145

<210> 29

<211> 1125

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 29

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly

ES 2 479 417 T3

485					490					495					
Glu	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Gly	Asp	Tyr	Pro	Trp	Val	Met	Arg	Asp	Trp
			500					505					510		
Leu	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn	Phe	Leu	Leu	Pro	Tyr	Phe	Thr	Glu	Asp	Glu
		515					520					525			
Lys	Lys	Leu	Ile	Gln	Gly	Thr	Phe	Asp	Phe	Leu	Ala	Leu	Ser	His	Tyr
	530					535					540				
Thr	Thr	Ile	Leu	Val	Asp	Ser	Glu	Lys	Glu	Asp	Pro	Ile	Lys	Tyr	Asn
545					550					555					560
Asp	Tyr	Leu	Glu	Val	Gln	Glu	Met	Thr	Asp	Ile	Thr	Trp	Leu	Asn	Ser
				565					570					575	
Pro	Ser	Gln	Val	Ala	Val	Val	Pro	Trp	Gly	Leu	Arg	Lys	Val	Leu	Asn
			580					585					590		
Trp	Leu	Lys	Phe	Lys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro	Met	Tyr	Ile	Ile	Ser	Asn
		595					600					605			
Gly	Ile	Asp	Asp	Gly	Leu	His	Ala	Glu	Asp	Asp	Gln	Leu	Arg	Val	Tyr
	610					615					620				
Tyr	Met	Gln	Asn	Tyr	Ile	Asn	Glu	Ala	Leu	Lys	Ala	His	Ile	Leu	Asp
625					630					635					640
Gly	Ile	Asn	Leu	Cys	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Arg	Thr
				645					650					655	
Ala	Pro	Arg	Phe	Gly	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Phe	Glu	Pro
			660					665					670		
Lys	Ala	Ser	Met	Lys	His	Tyr	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Phe
		675					680					685			
Gly	Thr	Phe	Pro	Cys	Asp	Phe	Ala	Trp	Gly	Val	Val	Asp	Asn	Tyr	Ile
	690					695					700				
Gln	Val	Asp	Thr	Thr	Leu	Ser	Gln	Phe	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Tyr	Leu
705					710					715					720
Trp	Asp	Val	His	His	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Lys	Val	Asp	Gly	Val	Val
			725						730					735	
Thr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Tyr	Cys	Val	Asp	Phe	Ala	Ala	Ile	Gln	Pro

ES 2 479 417 T3

			740						745						750
Gln	Ile	Ala	Leu	Leu	Gln	Glu	Met	His	Val	Thr	His	Phe	Arg	Phe	Ser
		755					760					765			
Leu	Asp	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu	Pro	Leu	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	Val	Asn
	770					775					780				
His	Thr	Ile	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Arg	Cys	Met	Ala	Ser	Glu	Leu	Val	Arg
785					790					795					800
Val	Asn	Ile	Thr	Pro	Val	Val	Ala	Leu	Trp	Gln	Pro	Met	Ala	Pro	Asn
				805					810						815
Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Leu	Leu	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Trp	Glu	Asn	Pro
			820					825					830		
Tyr	Thr	Ala	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Cys	Phe	Gln	Glu
		835					840					845			
Leu	Gly	His	His	Val	Lys	Leu	Trp	Ile	Thr	Met	Asn	Glu	Pro	Tyr	Thr
	850					855					860				
Arg	Asn	Met	Thr	Tyr	Ser	Ala	Gly	His	Asn	Leu	Leu	Lys	Ala	His	Ala
865					870					875					880
Leu	Ala	Trp	His	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	His	Ala	Gln	Asn	Gly
				885					890					895	
Lys	Ile	Ser	Ile	Ala	Leu	Gln	Ala	Asp	Trp	Ile	Glu	Pro	Ala	Cys	Pro
			900					905						910	
Phe	Ser	Gln	Lys	Asp	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Arg	Val	Leu	Glu	Phe	Asp
		915					920					925			
Ile	Gly	Trp	Leu	Ala	Glu	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Gly	Asp	Tyr	Pro	Trp
	930					935					940				
Val	Met	Arg	Asp	Trp	Leu	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn	Phe	Leu	Leu	Pro	Tyr
945					950					955					960
Phe	Thr	Glu	Asp	Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Gln	Gly	Thr	Phe	Asp	Phe	Leu
				965					970					975	
Ala	Leu	Ser	His	Tyr	Thr	Thr	Ile	Leu	Val	Asp	Ser	Glu	Lys	Glu	Asp
			980					985					990		
Pro	Ile	Lys	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Leu	Glu	Val	Gln	Glu	Met	Thr	Asp	Ile

ES 2 479 417 T3

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

<210> 30

<211> 2157

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 30

ES 2 479 417 T3

Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys
1 5 10 15

Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys
20 25 30

Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys
35 40 45

Cys Cys Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr
50 55 60

Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Ala Cys
85 90 95

ES 2 479 417 T3

Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala
 100 105 110

Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly
 115 120 125

Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr
 130 135 140

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
 165 170 175

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly
 180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly
 195 200 205

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly
 210 215 220

Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 225 230 235 240

Thr Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly
 245 250 255

Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly
 260 265 270

Cys Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Thr Ala Cys Thr
 275 280 285

Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Cys
 290 295 300

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys
 305 310 315 320

Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
 325 330 335

Thr Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Thr Ala Gly
 340 345 350

ES 2 479 417 T3

Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala
 355 360 365

Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Cys
 370 375 380

Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly
 385 390 395 400

Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys
 405 410 415

Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys
 420 425 430

Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly
 435 440 445

Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala
 450 455 460

Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr
 465 470 475 480

Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Ala Cys Gly Thr Ala Thr Gly Gly
 485 490 495

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr
 500 505 510

Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly
 515 520 525

Gly Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys
 530 535 540

Thr Cys Gly Gly Ala Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys
 545 550 555 560

Ala Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly
 565 570 575

Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly Cys
 580 585 590

Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala
 595 600 605

ES 2 479 417 T3

Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly
 610 615 620
 Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys
 625 630 635 640
 Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly
 645 650 655
 Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly
 660 665 670
 Cys Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys
 675 680 685
 Gly Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Gly
 690 695 700
 Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Cys Gly Cys
 705 710 715 720
 Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys
 725 730 735
 Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala
 740 745 750
 Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly
 755 760 765
 Cys Ala Thr Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
 770 775 780
 Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys
 785 790 795 800
 Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly Ala
 805 810 815
 Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Ala Gly
 820 825 830
 Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly
 835 840 845
 Ala Thr Gly Gly Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala
 850 855 860

ES 2 479 417 T3

Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys
 865 870 875 880
 Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys
 885 890 895
 Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala
 900 905 910
 Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly
 915 920 925
 Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys
 930 935 940
 Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr
 945 950 955 960
 Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly
 965 970 975
 Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly
 980 985 990
 Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala
 995 1000 1005
 Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr
 1010 1015 1020
 Gly Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Cys Thr
 1025 1030 1035
 Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr
 1040 1045 1050
 Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr
 1055 1060 1065
 Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala
 1070 1075 1080
 Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys
 1085 1090 1095
 Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Thr Ala
 1100 1105 1110

ES 2 479 417 T3

Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys
 1115 1120 1125

Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys
 1130 1135 1140

Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly
 1145 1150 1155

Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Gly
 1160 1165 1170

Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala
 1175 1180 1185

Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr
 1190 1195 1200

Cys Cys Ala Cys Gly Thr Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Gly
 1205 1210 1215

Cys Thr Thr Thr Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala
 1220 1225 1230

Thr Cys Thr Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Gly Thr Ala Cys Ala
 1235 1240 1245

Thr Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys
 1250 1255 1260

Ala Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr
 1265 1270 1275

Thr Thr Cys Thr Ala Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Gly Ala Cys
 1280 1285 1290

Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Ala Ala Cys
 1295 1300 1305

Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Gly
 1310 1315 1320

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly
 1325 1330 1335

Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys
 1340 1345 1350

ES 2 479 417 T3

Thr Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly Gly Thr Thr
 1355 1360 1365

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr
 1370 1375 1380

Gly Cys Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys
 1385 1390 1395

Thr Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys
 1400 1405 1410

Ala Thr Cys Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys
 1415 1420 1425

Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala
 1430 1435 1440

Ala Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys
 1445 1450 1455

Thr Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Thr Thr
 1460 1465 1470

Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys
 1475 1480 1485

Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 1490 1495 1500

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Gly Thr
 1505 1510 1515

Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Cys
 1520 1525 1530

Ala Gly Gly Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly
 1535 1540 1545

Thr Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala
 1550 1555 1560

Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys
 1565 1570 1575

Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Thr Cys
 1580 1585 1590

ES 2 479 417 T3

Thr Ala Thr Ala Thr Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys
 1595 1600 1605

Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Cys
 1610 1615 1620

Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys
 1625 1630 1635

Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr
 1640 1645 1650

Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Cys
 1655 1660 1665

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala
 1670 1675 1680

Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly
 1685 1690 1695

Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys
 1700 1705 1710

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly
 1715 1720 1725

Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys
 1730 1735 1740

Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala
 1745 1750 1755

Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr
 1760 1765 1770

Ala Ala Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Gly Gly
 1775 1780 1785

Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala
 1790 1795 1800

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala
 1805 1810 1815

Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr
 1820 1825 1830

ES 2 479 417 T3

Cys Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr
 1835 1840 1845
 Gly Gly Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys
 1850 1855 1860
 Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Ala
 1865 1870 1875
 Thr Gly Thr Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Thr Thr
 1880 1885 1890
 Cys Thr Thr Gly Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala
 1895 1900 1905
 Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr
 1910 1915 1920
 Thr Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys
 1925 1930 1935
 Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Gly Cys
 1940 1945 1950
 Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly
 1955 1960 1965
 Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Ala Ala
 1970 1975 1980
 Cys Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys
 1985 1990 1995
 Thr Thr Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr
 2000 2005 2010
 Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Gly Thr Ala Ala
 2015 2020 2025
 Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Ala Thr Gly Thr
 2030 2035 2040
 Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Cys
 2045 2050 2055
 Thr Thr Ala Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Cys
 2060 2065 2070

ES 2 479 417 T3

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Thr Thr
2075 2080 2085

Ala Thr Gly Thr Ala Thr Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Ala Gly
2090 2095 2100

Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Gly Thr Ala Thr Ala Thr
2105 2110 2115

Thr Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr
2120 2125 2130

Thr Thr Gly Thr Ala
2135 2140 2145

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
2150 2155

<210> 31

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 31

ES 2 479 417 T3

Met Arg Ser Gly Cys Val Val Val His Val Trp Ile Leu Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Trp Leu Ala Val Ala Gly Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro
 20 25 30

His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
 35 40 45

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
 50 55 60

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
 65 70 75 80

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
 85 90 95

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
 100 105 110

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
 115 120 125

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
 130 135 140

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
 145 150 155 160

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
 165 170 175

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
 180 185 190

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
 195 200 205

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 210 215

<210> 32

<211> 940

<212> PRT

ES 2 479 417 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 32

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Thr Cys
 1 5 10 15

Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
 20 25 30

Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys
 35 40 45

Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
 50 55 60

Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly
 65 70 75 80

Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys
 85 90 95

Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
 100 105 110

Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr
 115 120 125

ES 2 479 417 T3

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly
 130 135 140
 Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly
 145 150 155 160
 Ala Cys Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Gly Ala
 165 170 175
 Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly
 180 185 190
 Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
 195 200 205
 Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys
 210 215 220
 Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys
 225 230 235 240
 Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys
 245 250 255
 Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly
 260 265 270
 Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly
 275 280 285
 Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly
 290 295 300
 Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys
 305 310 315 320
 Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly
 325 330 335
 Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala
 340 345 350
 Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
 355 360 365
 Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala
 370 375 380

ES 2 479 417 T3

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala
 385 390 395 400

Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly
 405 410 415

Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly
 420 425 430

Gly Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 435 440 445

Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly
 450 455 460

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
 465 470 475 480

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 485 490 495

Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly
 500 505 510

Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly
 515 520 525

Cys Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr
 530 535 540

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys
 545 550 555 560

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys
 565 570 575

Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
 580 585 590

Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Ala
 595 600 605

Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys
 610 615 620

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr
 625 630 635 640

ES 2 479 417 T3

Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Gly Gly
 645 650 655
 Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Ala Cys Thr Cys
 660 665 670
 Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
 675 680 685
 Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys
 690 695 700
 Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
 705 710 715 720
 Thr Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala
 725 730 735
 Thr Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala
 740 745 750
 Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
 755 760 765
 Thr Ala Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys
 770 775 780
 Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr
 785 790 795 800
 Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr
 805 810 815
 Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
 820 825 830
 Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala
 835 840 845
 Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly Ala
 850 855 860
 Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly
 865 870 875 880
 Ala Gly Gly Ala Gly Ala
 885 890 895

ES 2 479 417 T3

Ala
900 905 910

Ala
915 920 925

Ala
930 935 940

<210> 33

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 33

ES 2 479 417 T3

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro
 20 25 30

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
 35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
 50 55 60

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
 85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
 100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
 130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
 145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
 165 170 175

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
 180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
 195 200 205

Ser

<210> 34

<211> 3018

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 34

ES 2 479 417 T3

Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
 1 5 10 15
 Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Gly Gly Ala Thr Cys Cys
 20 25 30
 Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly
 35 40 45
 Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Ala
 50 55 60
 Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly
 65 70 75 80
 Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala
 85 90 95
 Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr
 100 105 110
 Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys
 115 120 125
 Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala
 130 135 140
 Cys Gly Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly
 145 150 155 160
 Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys
 165 170 175
 Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly
 180 185 190

ES 2 479 417 T3

Thr Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Gly Thr
 195 200 205

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys
 210 215 220

Ala Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys
 225 230 235 240

Thr Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
 245 250 255

Thr Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
 260 265 270

Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala
 275 280 285

Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr
 290 295 300

Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr
 305 310 315 320

Gly Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys Gly
 325 330 335

Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr
 340 345 350

Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly
 355 360 365

Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly
 370 375 380

Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr
 385 390 395 400

Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys
 405 410 415

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala
 420 425 430

Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Ala Ala
 435 440 445

ES 2 479 417 T3

Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Cys
 450 455 460

Thr Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala
 465 470 475 480

Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala
 485 490 495

Cys Cys Ala Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys
 500 505 510

Gly Gly Gly Thr Ala Cys Gly Ala Cys Gly Thr Cys Thr Ala Cys Cys
 515 520 525

Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala Thr Cys Ala
 530 535 540

Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly
 545 550 555 560

Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly
 565 570 575

Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr
 580 585 590

Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Ala Cys
 595 600 605

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys
 610 615 620

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys
 625 630 635 640

Cys Cys Thr Ala Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys
 645 650 655

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys
 660 665 670

Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
 675 680 685

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly
 690 695 700

ES 2 479 417 T3

Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly
 705 710 715 720
 Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys
 725 730 735
 Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys
 740 745 750
 Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Cys
 755 760 765
 Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly Cys
 770 775 780
 Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly
 785 790 795 800
 Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Thr
 805 810 815
 Thr Ala Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly
 820 825 830
 Cys Gly Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly
 835 840 845
 Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly
 850 855 860
 Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly
 865 870 875 880
 Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
 885 890 895
 Ala Thr Cys Thr Ala Gly Gly Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala
 900 905 910
 Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala
 915 920 925
 Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala
 930 935 940
 Cys Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly
 945 950 955 960

ES 2 479 417 T3

Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys
 965 970 975

Gly Thr Thr Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala
 980 985 990

Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly
 995 1000 1005

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Cys
 1010 1015 1020

Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 1025 1030 1035

Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 1040 1045 1050

Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr
 1055 1060 1065

Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Thr
 1070 1075 1080

Gly Gly Gly Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr
 1085 1090 1095

Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala
 1100 1105 1110

Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala
 1115 1120 1125

Thr Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala
 1130 1135 1140

Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr
 1145 1150 1155

Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly
 1160 1165 1170

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys
 1175 1180 1185

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr
 1190 1195 1200

ES 2 479 417 T3

Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr
 1205 1210 1215

Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Cys Ala Cys Thr
 1220 1225 1230

Thr Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 1235 1240 1245

Ala
 1250 1255 1260

Ala Gly Cys Ala Gly
 1265 1270 1275

Thr Gly Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys
 1280 1285 1290

Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly
 1295 1300 1305

Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Thr
 1310 1315 1320

Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly
 1325 1330 1335

Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr
 1340 1345 1350

Ala Thr Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Ala Gly
 1355 1360 1365

Ala Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala Cys
 1370 1375 1380

Thr Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly Thr Gly
 1385 1390 1395

Cys Ala Ala Ala Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala
 1400 1405 1410

Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys
 1415 1420 1425

Ala Ala Gly Thr Thr Gly Ala Thr Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala
 1430 1435 1440

ES 2 479 417 T3

Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr
 1445 1450 1455

Cys Gly Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Gly Cys
 1460 1465 1470

Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly
 1475 1480 1485

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly
 1490 1495 1500

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Ala
 1505 1510 1515

Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Gly Ala
 1520 1525 1530

Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Ala
 1535 1540 1545

Ala Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Cys
 1550 1555 1560

Ala Thr Ala Ala Thr Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Ala
 1565 1570 1575

Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr
 1580 1585 1590

Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr
 1595 1600 1605

Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly
 1610 1615 1620

Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 1625 1630 1635

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys
 1640 1645 1650

Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala
 1655 1660 1665

Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Cys
 1670 1675 1680

ES 2 479 417 T3

Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly
 1685 1690 1695

Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr
 1700 1705 1710

Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr
 1715 1720 1725

Ala Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
 1730 1735 1740

Thr Thr Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Ala Cys
 1745 1750 1755

Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys
 1760 1765 1770

Thr Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys
 1775 1780 1785

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr
 1790 1795 1800

Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly
 1805 1810 1815

Ala Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly
 1820 1825 1830

Gly Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr
 1835 1840 1845

Thr Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Thr
 1850 1855 1860

Thr Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala
 1865 1870 1875

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala
 1880 1885 1890

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly
 1895 1900 1905

Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly
 1910 1915 1920

ES 2 479 417 T3

Gly Gly Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr
 1925 1930 1935

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr
 1940 1945 1950

Gly Thr Cys Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Ala
 1955 1960 1965

Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly
 1970 1975 1980

Gly Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly
 1985 1990 1995

Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly
 2000 2005 2010

Thr Thr Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Thr Gly Ala
 2015 2020 2025

Ala Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Thr Gly
 2030 2035 2040

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr
 2045 2050 2055

Gly Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Thr Ala Gly Gly Gly Cys Thr
 2060 2065 2070

Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly
 2075 2080 2085

Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Thr Thr Ala Gly Thr Thr Ala
 2090 2095 2100

Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Gly Gly Cys Thr
 2105 2110 2115

Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr
 2120 2125 2130

Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala
 2135 2140 2145

Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Thr Ala Ala
 2150 2155 2160

ES 2 479 417 T3

Ala Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys Cys Cys
 2165 2170 2175

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Thr Thr
 2180 2185 2190

Cys Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys
 2195 2200 2205

Cys Ala Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr
 2210 2215 2220

Cys Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys
 2225 2230 2235

Thr Ala Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr
 2240 2245 2250

Thr Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Gly
 2255 2260 2265

Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr
 2270 2275 2280

Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr
 2285 2290 2295

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys
 2300 2305 2310

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Cys Cys
 2315 2320 2325

Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala
 2330 2335 2340

Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Thr Thr Ala Thr Gly
 2345 2350 2355

Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Cys
 2360 2365 2370

Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly
 2375 2380 2385

Ala Thr Gly Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala
 2390 2395 2400

ES 2 479 417 T3

Ala Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Thr
 2405 2410 2415

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala
 2420 2425 2430

Gly Thr Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Ala Thr Ala
 2435 2440 2445

Ala Thr Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr Ala Gly Cys Cys Ala Thr
 2450 2455 2460

Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr
 2465 2470 2475

Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr
 2480 2485 2490

Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala
 2495 2500 2505

Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala
 2510 2515 2520

Ala Thr Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys
 2525 2530 2535

Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr
 2540 2545 2550

Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly
 2555 2560 2565

Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Thr Thr Gly
 2570 2575 2580

Thr Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys
 2585 2590 2595

Ala Ala Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly
 2600 2605 2610

Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Cys
 2615 2620 2625

Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
 2630 2635 2640

ES 2 479 417 T3

Cys Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr
 2645 2650 2655

Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly
 2660 2665 2670

Gly Cys Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
 2675 2680 2685

Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
 2690 2695 2700

Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr
 2705 2710 2715

Thr Thr Ala Thr Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala
 2720 2725 2730

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr
 2735 2740 2745

Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr
 2750 2755 2760

Thr Thr Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
 2765 2770 2775

Ala Ala Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr
 2780 2785 2790

Cys Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr
 2795 2800 2805

Cys Thr Thr Thr Gly Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr
 2810 2815 2820

Thr Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala
 2825 2830 2835

Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala
 2840 2845 2850

Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 2855 2860 2865

Ala Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys
 2870 2875 2880

ES 2 479 417 T3

Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Thr
 2885 2890 2895

Thr Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr
 2900 2905 2910

Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr
 2915 2920 2925

Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys
 2930 2935 2940

Ala Thr Thr Cys Ala Thr Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr
 2945 2950 2955

Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Gly
 2960 2965 2970

Ala Thr Cys Thr Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala
 2975 2980 2985

Thr Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Ala Ala
 2990 2995 3000

Thr Ala Thr Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr
 3005 3010 3015

<210> 35

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 35

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

ES 2 479 417 T3

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 36

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 36

ES 2 479 417 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
 35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
 65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
 85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
 100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
 115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
 195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 245 250

ES 2 479 417 T3

<210> 37

<211> 431

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 37

Tyr Asp Thr Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15

Leu Gln Val Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile

ES 2 479 417 T3

Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu
1 5 10 15

Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp
20 25 30

Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln
35 40 45

Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly
50 55 60

Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly
65 70 75 80

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys
 340 345 350

Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser
 355 360 365

Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser
 370 375 380

Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe
 385 390 395

<210> 39

<211> 946

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 39

Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn Pro Asn Phe
 1 5 10 15

Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr Phe Pro Lys
 20 25 30

Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val Glu Gly Ser
 35 40 45

Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His Phe Ile His
 50 55 60

Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser Asp Ser Tyr
 65 70 75 80

Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile Gly Val Ser
 85 90 95

Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asp Gly Ile
 100 105 110

Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu
 115 120 125

Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu Tyr His
 130 135 140

Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly Trp Lys Asn
 145 150 155 160

ES 2 479 417 T3

Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys Phe Gln
165 170 175

Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn Pro Tyr
180 185 190

Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala Pro Gly Glu
195 200 205

Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu Ile Lys
210 215 220

Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe Arg Pro His
225 230 235 240

Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile Glu Pro
245 250 255

Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln Gln Ser Met
260 265 270

Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp Gly Asp
275 280 285

Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu Pro Ile Phe
290 295 300

Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
305 310 315 320

Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr Met Ala Lys
325 330 335

Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu Asn Trp Ile
340 345 350

Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu Asn Gly Trp
355 360 365

Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met
370 375 380

Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp Glu
385 390 395 400

Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe Glu
405 410 415

ES 2 479 417 T3

Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
 420 425 430

Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr Tyr
 435 440 445

Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr Pro
 450 455 460

Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu
 465 470 475 480

Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser Asp
 485 490 495

Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His Arg
 500 505 510

Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe
 515 520 525

Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr
 530 535 540

His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn
 545 550 555 560

Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val
 565 570 575

Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr
 580 585 590

Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala Asp
 595 600 605

Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly
 610 615 620

Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile
 625 630 635 640

Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp
 645 650 655

Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp
 660 665 670

ES 2 479 417 T3

Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser
675 680 685

Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp
690 695 700

Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp
705 710 715 720

Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg
725 730 735

Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu
740 745 750

Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp
755 760 765

Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln
770 775 780

Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln
785 790 795 800

Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp
805 810 815

Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met
820 825 830

Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp
835 840 845

Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu
850 855 860

Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe
865 870 875 880

Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser
885 890 895

Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser
900 905 910

Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln Thr
915 920 925

ES 2 479 417 T3

Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys Lys
 930 935 940

Pro Leu
 945

<210> 40

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 40

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
 20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
 35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
 50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
 65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
 85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
 100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
 115 120 125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
 130 135 140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
 145 150 155 160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
 165 170 175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
 180 185 190

ES 2 479 417 T3

His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
 195 200 205

Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
 210 215 220

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
 225 230 235 240

Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
 245 250 255

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
 260 265 270

Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
 275 280 285

Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
 290 295 300

Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
 305 310 315 320

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
 325 330 335

Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
 340 345 350

Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
 355 360 365

Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
 370 375 380

Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
 385 390 395 400

Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
 405 410 415

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
 420 425 430

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
 435 440 445

ES 2 479 417 T3

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
 450 455 460

Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
 465 470 475 480

Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
 485 490 495

Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
 500 505 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
 515 520 525

Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
 530 535 540

Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
 545 550 555 560

Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
 565 570 575

Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
 580 585 590

Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
 595 600 605

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
 610 615 620

Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
 625 630 635 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
 645 650 655

Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
 660 665 670

Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
 675 680 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
 690 695 700

ES 2 479 417 T3

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945 950 955 960

ES 2 479 417 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
965 970 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
980 985 990

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
995 1000 1005

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
1025 1030 1035

Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
1040 1045 1050

Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
1055 1060 1065

Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
1070 1075 1080

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
1085 1090 1095

Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
1100 1105 1110

Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
1115 1120 1125

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
1130 1135 1140

Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
1145 1150 1155

Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
1160 1165 1170

Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
1175 1180 1185

Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1190 1195

<210> 41

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 41

ES 2 479 417 T3

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

ES 2 479 417 T3

485					490					495					
Asn	Tyr	Ile	Gln	Val	Asp	Thr	Thr	Leu	Ser	Gln	Phe	Thr	Asp	Leu	Asn
			500					505					510		
Val	Tyr	Leu	Trp	Asp	Val	His	His	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Lys	Val	Asp
		515					520					525			
Gly	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Tyr	Cys	Val	Asp	Phe	Ala	Ala
	530					535					540				
Ile	Gln	Pro	Gln	Ile	Ala	Leu	Leu	Gln	Glu	Met	His	Val	Thr	His	Phe
545					550					555					560
Arg	Phe	Ser	Leu	Asp	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu	Pro	Leu	Gly	Asn	Gln	Ser
				565						570				575	
Gln	Val	Asn	His	Thr	Ile	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Arg	Cys	Met	Ala	Ser	Glu
			580					585					590		
Leu	Val	Arg	Val	Asn	Ile	Thr	Pro	Val	Val	Ala	Leu	Trp	Gln	Pro	Met
		595					600					605			
Ala	Pro	Asn	Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Leu	Leu	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Trp
	610					615					620				
Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ala	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Cys
625					630					635					640
Phe	Gln	Glu	Leu	Gly	His	His	Val	Lys	Leu	Trp	Ile	Thr	Met	Asn	Glu
				645					650					655	
Pro	Tyr	Thr	Arg	Asn	Met	Thr	Tyr	Ser	Ala	Gly	His	Asn	Leu	Leu	Lys
			660					665					670		
Ala	His	Ala	Leu	Ala	Trp	His	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Arg	His	Ala
		675					680					685			
Gln	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Ile	Ala	Leu	Gln	Ala	Asp	Trp	Ile	Glu	Pro
	690					695					700				
Ala	Cys	Pro	Phe	Ser	Gln	Lys	Asp	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Arg	Val	Leu
705					710					715					720
Glu	Phe	Asp	Ile	Gly	Trp	Leu	Ala	Glu	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Gly	Asp
				725					730					735	
Tyr	Pro	Trp	Val	Met	Arg	Asp	Trp	Leu	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn	Phe	Leu

ES 2 479 417 T3

			740						745							750
Leu	Pro	Tyr	Phe	Thr	Glu	Asp	Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Gln	Gly	Thr	Phe	
		755					760					765				
Asp	Phe	Leu	Ala	Leu	Ser	His	Tyr	Thr	Thr	Ile	Leu	Val	Asp	Ser	Glu	
	770					775					780					
Lys	Glu	Asp	Pro	Ile	Lys	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Leu	Glu	Val	Gln	Glu	Met	
785					790					795					800	
Thr	Asp	Ile	Thr	Trp	Leu	Asn	Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Ala	Val	Val	Pro	
				805					810						815	
Trp	Gly	Leu	Arg	Lys	Val	Leu	Asn	Trp	Leu	Lys	Phe	Lys	Tyr	Gly	Asp	
			820					825					830			
Leu	Pro	Met	Tyr	Ile	Ile	Ser	Asn	Gly	Ile	Asp	Asp	Gly	Leu	His	Ala	
		835					840					845				
Glu	Asp	Asp	Gln	Leu	Arg	Val	Tyr	Tyr	Met	Gln	Asn	Tyr	Ile	Asn	Glu	
	850					855					860					
Ala	Leu	Lys	Ala	His	Ile	Leu	Asp	Gly	Ile	Asn	Leu	Cys	Gly	Tyr	Phe	
865					870					875					880	
Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Arg	Thr	Ala	Pro	Arg	Phe	Gly	Leu	Tyr	Arg	
				885					890					895		
Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Phe	Glu	Pro	Lys	Ala	Ser	Met	Lys	His	Tyr	Arg	
			900					905					910			
Lys	Ile	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly	Phe	Pro	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Glu	Arg	
		915					920					925				
Phe	Cys	Pro	Glu	Glu	Phe	Thr	Val	Cys	Thr	Glu	Cys	Ser	Phe	Phe	His	
	930					935					940					
Thr	Arg	Lys	Ser	Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
945					950					955					960	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Tyr	Pro	Asn	Ala	Ser	Pro	Leu	Leu	
				965					970					975		
Gly	Ser	Ser	Trp	Gly	Gly	Leu	Ile	His	Leu	Tyr	Thr	Ala	Thr	Ala	Arg	
			980					985					990			
Asn	Ser	Tyr	His	Leu	Gln	Ile	His	Lys	Asn	Gly	His	Val	Asp	Gly	Ala	

ES 2 479 417 T3

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

<210> 42

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 479 417 T3

<400> 42

Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile
 1 5 10 15
 His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His
 20 25 30

Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala
 35 40 45

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
 50 55 60

Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
 65 70 75 80

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
 85 90 95

Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 100 105 110

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
 115 120 125

Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
 130 135 140

Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
 145 150 155 160

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
 165 170 175

Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
 180 185 190

Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
 195 200 205

Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
 210 215 220

Lys Phe Ile
 225

<210> 43

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 43

ES 2 479 417 T3

Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile
 1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His
 20 25 30

Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala
 35 40 45

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
 50 55 60

Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
 65 70 75 80

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
 85 90 95

Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 100 105 110

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
 115 120 125

Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
 130 135 140

Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
 145 150 155 160

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
 165 170 175

Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
 180 185 190

Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
 195 200 205

Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
 210 215 220

Lys Phe Ile
 225

<210> 44

<211> 982

<212> PRT

ES 2 479 417 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 44

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

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
 20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
 35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
 50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
 65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
 85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
 100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
 115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
 130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
 145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
 165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
 180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240

ES 2 479 417 T3

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495

ES 2 479 417 T3

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750

ES 2 479 417 T3

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu
980

<210> 45

<211> 974

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 45

ES 2 479 417 T3

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
20 25 30

Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
35 40 45

Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
65 70 75 80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
85 90 95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
100 105 110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
115 120 125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
130 135 140

Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu
145 150 155 160

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
165 170 175

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
180 185 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
195 200 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
210 215 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly

ES 2 479 417 T3

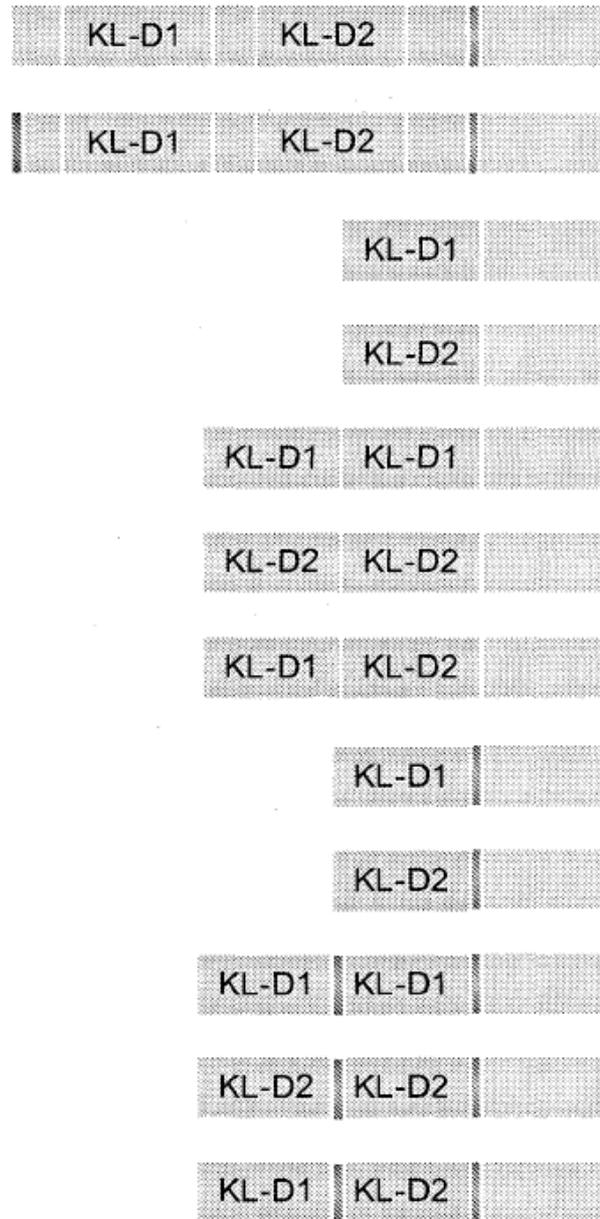
	755		760		765														
Trp	Leu	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn	Phe	Leu	Leu	Pro	Tyr	Phe	Thr	Glu	Asp				
	770					775					780								
Glu	Lys	Lys	Leu	Ile	Gln	Gly	Thr	Phe	Asp	Phe	Leu	Ala	Leu	Ser	His				
785					790					795					800				
Tyr	Thr	Thr	Ile	Leu	Val	Asp	Ser	Glu	Lys	Glu	Asp	Pro	Ile	Lys	Tyr				
				805					810					815					
Asn	Asp	Tyr	Leu	Glu	Val	Gln	Glu	Met	Thr	Asp	Ile	Thr	Trp	Leu	Asn				
			820					825					830						
Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Ala	Val	Val	Pro	Trp	Gly	Leu	Arg	Lys	Val	Leu				
		835					840					845							
Asn	Trp	Leu	Lys	Phe	Lys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro	Met	Tyr	Ile	Ile	Ser				
	850					855					860								
Asn	Gly	Ile	Asp	Asp	Gly	Leu	His	Ala	Glu	Asp	Asp	Gln	Leu	Arg	Val				
865					870					875					880				
Tyr	Tyr	Met	Gln	Asn	Tyr	Ile	Asn	Glu	Ala	Leu	Lys	Ala	His	Ile	Leu				
				885					890					895					
Asp	Gly	Ile	Asn	Leu	Cys	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Arg				
			900					905					910						
Thr	Ala	Pro	Arg	Phe	Gly	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Ala	Ala	Asp	Gln	Phe	Glu				
		915					920					925							
Pro	Lys	Ala	Ser	Met	Lys	His	Tyr	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Ser	Asn	Gly				
	930					935					940								
Phe	Pro	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Glu	Arg	Phe	Cys	Pro	Glu	Glu	Phe	Thr				
945					950					955					960				
Val	Cys	Thr	Glu	Cys	Ser	Phe	Phe	His	Thr	Arg	Lys	Ser	Leu						
				965					970										

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de fusión, el cual comprende: (a) un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos, en donde (i) la proteína Klotho es alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos es el factor de crecimiento de fibroblastos 23 o la variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (R179Q).
2. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de (a) y el polipéptido de (b) se conectan mediante un enlazador de polipéptido.
3. El polipéptido de fusión de la reivindicación 2, en donde el enlazador de polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID No: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.
4. El polipéptido de fusión de la reivindicación 2, en donde el enlazador de polipéptido comprende al menos 1 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID No: 17, y SEQ ID NO: 18.
5. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde el polipéptido de (a) es el dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho.
6. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde el subdominio extracelular de la proteína alfa-Klotho es un dominio KL-D1 o un dominio KL-D2.
7. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde el polipéptido de (a) comprende al menos dos subdominios extracelulares de la proteína alfa-Klotho.
8. El polipéptido de fusión de la reivindicación 7, en donde los dos subdominios extracelulares de la proteína alfa-Klotho son dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem, o en donde los dos subdominios extracelulares de la proteína alfa-Klotho son dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem.
9. El polipéptido de fusión de la reivindicación 7, en donde los dos subdominios extracelulares de la proteína alfa-Klotho son un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2.
10. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, el cual comprende además un péptido de señal.
11. El polipéptido de fusión de la reivindicación 10, en donde el péptido de señal es el péptido de señal alfa-Klotho.
12. El polipéptido de fusión de la reivindicación 10, en donde el péptido de señal es el péptido de señal IgG.
13. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, que se enlaza específicamente a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
14. El polipéptido de fusión de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es 95% o más, idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 40 y SEQ ID NO: 41.
15. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.
16. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20.
17. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.
18. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41.
19. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es 95% o más, idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 35.

20. Una composición farmacéutica, la cual comprende el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.
21. Un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19.
22. Una célula huésped que contiene el ácido nucleico de la reivindicación 21.
23. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 21.
24. Un polipéptido de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para uso en el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo, que comprende administrar a un individuo que requiera del mismo una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende dicho polipéptido de fusión.
25. Un polipéptido de fusión de acuerdo con la reivindicación 24 para uso en el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo, en donde la condición relacionada con la edad se selecciona del grupo que consiste de sarcopenia, pérdida de masa muscular.
26. El polipéptido de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, en donde la proteína Klotho es una proteína Klotho humana.
27. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, la cual comprende además heparina.
28. El polipéptido de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 - 25, para uso en el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo, el cual comprende además administrar una dosis terapéuticamente efectiva de heparina.
29. El polipéptido de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 - 25 o 28, para uso en el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo, en donde dicho individuo es un humano.
30. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y 26, para uso en medicina.
31. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y 26, para uso en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular.
32. Una composición farmacéutica que comprende: un polipéptido de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno en un individuo.

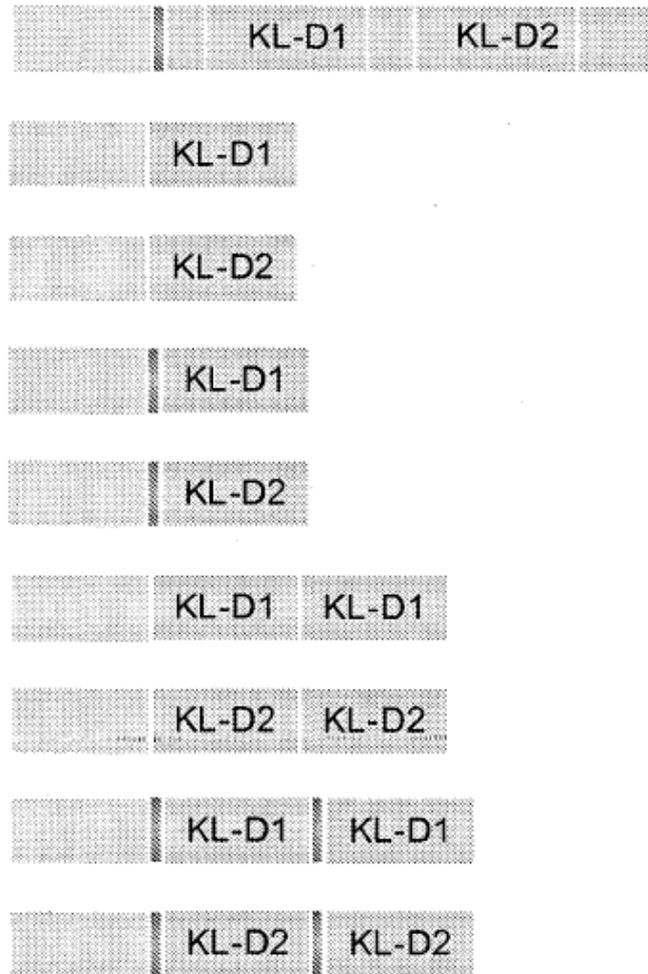
Figura 1



▨ : Klotho (dominio extracelular) o fragmento activo de Klotho;

▨ : FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; ▨ : enlazador ▨ : Péptido señal de IgG.

Figura 1 (continuación)



▨ : Klotho (dominio extracelular) o fragmento activo de Klotho;

▨ : FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; ▨ : enlazador; ▨ : Péptido señal de IgG.

Figura 2

Secuencia de ácido nucleico de Klotho humano (NM_004795) (SEQ ID NO: 1)
 Región de codificación de la proteína: 9 - 3047

```

1  cgcgcgagcat gccgcgcagc gccgcgcgcg gccgcgcgcg gccgcgcgcg cgcgcgcgct
61  cgctgctgct ggtgctgctg ggccctggggc gccgcgcgct gcgtgcggag ccggggcgagc
121  gcgcgcagac ctgggcccgt ttctgcgggc ctctgcccc cgaggccgcg ggccctcttc
181  agggcacctt cccgcagcgc ttctctggg ccgtgggcag cgcgcctac cagaccgagg
241  ggggctggca gcagcacggc aagggtgct ccatctggga tacgttcacc caccaccccc
301  tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgcccgt gggcgcgccg tcgcgcctgc
361  agcccgcacc cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttcgcg gacacggagg
421  cgctgcgcga gctcggggtc actcactacc gcttctccat ctctgggcg cgagtgtctc
481  ccaatggcag cgcgggcgtc cccaaccgcg aggggctgcg ctactaccg gectgctgg
541  agcggctgcg ggagctgggc gtgcagcccc tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc
601  agcgcctgca ggacgcctac gggcggctgg ccaaccgcgc cctggccgac cacttcaggg
661  attacgcgga gctctgcttc cgccacttcg gcggtcaggt caagtactgg atcaccatcg
721  acaaccctca cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc cccggcatcc
781  ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag
841  tctggcatct ctacaatact tcttccgct ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc
901  taagctctca ctggatcaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa
961  aatctctgga attgtacta ggttggtttg ccaaacccgt atttattgat ggtgactatc
1021  ccgagagcat gaagaataac ctttcateta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa
1081  agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggaccacc ttgagttttc
1141  aacttttggg ccctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc
1201  tttcctggat tgacctgaa ttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt
1261  ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagtcca
1321  tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tataccgcat
1381  ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactctct
1441  atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgcqaaa gtcttcagcc ttgtctacc
1501  aaaagctgat agagaaaaat ggctccctc ctttacctga aatcagccc ctagaacctg
1561  catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccctc
1621  tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta
1681  ttaaagtgga tggggttggt accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca
1741  tccagcccca gatcgttta ctccaggaaa tgcacgttac acatttctgc ttctccctgg
1801  actgggcctt gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt
1861  actatcgcct catggccagc gagcttgctc gtgtcaacat caccacagtg gtggccctgt
1921  ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg
1981  agaaccctca cactgccttg gcccttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg
2041  gccatcacgt caagctttgg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca
2101  gtgctggcca caacctctg aaggcccatg ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt
2161  ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg
2221  cctgcccttt ctccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg
2281  gctggtggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc
2341  tgaaccaaag aaacaatttt cttcttccct atttcaactg agatgaaaaa aagctaatcc
2401  agggtacctt tgactttttg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa
2461  aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt
2521  ggctcaactc cccagtcag gtggcggtag tgcctgggg gtgcgcaaa gtgctgaact
2581  ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg
2641  ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag
2701  ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcg atactttgct tattcgttta
2761  acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca
2821  aggcattccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa
2881  ctctggaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt tttttcaca
2941  cccgaaagtc tttactggtt tcatagctt ttctatttt tgcctctatt atttctctct
3001  cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt
    
```

3061 tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc
 3121 taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt
 3181 atgacagagg ttttgaaatg ggcataaggc atcgtaaaat attgaataat gogaatagtg
 3241 cctgaatttg ttctcttttt ggggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac
 3301 aactaaciaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttttg cagaaatttg
 3361 aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga
 3421 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc
 3481 cataataatg cctagtggct tccccctctgt caaatctagt ttcttatgga aaagaagatg
 3541 gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc
 3601 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctgggtaat gacatacttg gagagcaaat
 3661 tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaaccctgt gtccctgagg
 3721 gatctgtctc actggcatct tgttgagggc ctgacacata ggaaactttt gataagtatc
 3781 tgcggaaaaa caaacatgaa tctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg
 3841 tgaataacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat
 3901 gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga
 3961 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgcactc
 4021 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa
 4081 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc
 4141 tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac
 4201 tttcacgctg aaacatgcta gtgatataca gaaagggcta attaggtctc atcctttaat
 4261 gccctttaa taagtcttgc tgattttcag acaggggaagt ctctctatta cactggagct
 4321 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg
 4381 ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgtg taataatata ctgtactata taatatatca
 4441 tcttttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg
 4501 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt
 4561 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa
 4621 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttctacg
 4681 tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg
 4741 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt
 4801 ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg tttagactagt ttcttattaa
 4861 tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttcttgact
 4921 gtaaagagaa gtaattttgc tcttgataa agtattatat taataataaa tctgectgca
 4981 actttttgcc ttctttcata atc

Secuencia de aminoácidos de Klotho (NP_004786) (SEQ ID NO: 2)

1 MPASAPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGRR LRAEPDGAQ TWARFSRPPA PEAAGLFQGT
 61 FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA
 121 TGDVADSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL
 181 RELGVQPVVT LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFQQG VKYWITIDNP
 241 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAPK VFIDGDYPS MKNLSSILP DFTESEKKFI
 361 KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS
 421 GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV DVIQYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGFLFYVD
 481 FLSQDKMLLP KSSALFYQKL IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTLSQ
 541 FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 661 YTALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA WHVYNEKFRH
 721 AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PVMRDWLNQ
 781 RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN
 841 SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFPGPETLE
 961 RECPEEFTVC TECSFFHTRK SLLAFIAFLF FASIISLSLI FYYSKKGRRS YK

Secuencia de ácido nucleico de beta-Klotho (NM_175737) (SEQ ID NO: 3)

Región de codificación de la proteína: 98-3232

```

1  atcctcagtc  tcccagttca  agctaatacat  tgacagagct  ttacaatcac  aagcttttac
61  tgaagctttg  ataagacagt  ccagcagttg  gtggcaaatg  aagccaggct  gtgcggcagg
121  atctccaggg  aatgaatgga  ttttcttcag  cactgatgaa  ataaccacac  gctataggaa
181  tacaatgtcc  aacgggggat  tgcaaagatc  tgtcatctg  tcagcactta  ttctgctacg
241  agctgttact  ggattctctg  gagatggaag  agctatatgg  tctaaaaatc  ctaattttac
301  tccggtaaat  gaaagtcagc  tgtttctcta  tgacactttc  cctaaaaact  ttttctgggg
361  tattgggact  ggagcattgc  aagtggaagg  gagttggaag  aaggatggaa  aaggaccttc
421  tatatgggat  catttcatcc  acacacacct  taaaaatgtc  agcagcacga  atggttccag
481  tgacagttat  attttctg  aaaaagactt  atcagccctg  gattttatag  gagtttcttt
541  ttatcaat  tcaat  ggccaaggct  tttccccgat  ggaatagtaa  cagttgccaa
601  cgaaaagg  ctgcagta  acagta  tctggacgct  ctagtgetta  gaaacattga
661  acctatag  actttata  actgggatt  gcctttggca  ctacaagaaa  aatatggggg
721  gtggaaaat  gataccata  tagatatct  caatgactat  gccacatact  gtttccagat
781  gtttgggg  cgtgtca  attggattac  aattcacaac  ccatatctag  tggcttggca
841  tgggtatgg  acaggtat  atgcccctg  agagaaggg  aatttagcag  ctgtctacac
901  tgtgggac  aacttgat  aggetcactc  gaaagtttg  cataactaca  acacacattt
961  ccgccacat  cagaagggt  ggttatcgat  cacgttggga  tctcattgga  tcgagccaaa
1021  ccggtcgg  aacacgat  atatatcaa  atgtcaaca  tccatgggtt  ctgtgcttgg
1081  atggtttgc  aacctatcc  atggggatg  cgactatcca  gaggggatga  gaaagaagtt
1141  gttctccgt  ctaccattt  tctctgaag  agagaagcat  gagatgagag  gcacagctga
1201  tttctttgc  tttcttttg  gaccaacaa  cttcaagccc  ctaaacacca  tggctaaaat
1261  gggacaaa  gtttca  atttaagaga  agcgtgaac  tggattaaac  tggaaataca
1321  caacctcga  atcttgatt  ctgagaatg  ctggtcaca  gacagtctg  tgaaaacaga
1381  agacaccag  gccatcaca  tgatgaag  tttctcagc  caggtgctt  aagcaataag
1441  gttagatga  atacagtg  ttggtatac  tgcttgggt  ctctgggatg  gctttgaatg
1501  gcaggatg  tacaccat  gccaggatt  attttatgt  gattttaaca  gtaaacagaa
1561  agagcggaa  cctaagtct  cagcacacta  ctacaaacag  atcatacgag  aaaatgggtt
1621  ttcttata  gagtccac  cagatgtgca  gggccagtt  cctgtgact  tctctgggg
1681  tgtcactga  tctgttct  agcccagtc  tgtggtctg  tccccacag  tcagcgatcc
1741  tcactgtac  gtgtggaac  ccactggcaa  cagactgtt  caccgagtgg  aaggggtgag
1801  gctgaaaaca  cgaccgctc  aatgcacaga  ttttgtaaac  atcaaaaaac  aacttgagat
1861  gttggcaaga  atgaaagt  cccactacc  gtttgcctg  gattgggct  cggctctcc
1921  cactggcaac  ctgtccgcg  tgaaccgaca  ggcctgagg  tactacaggt  gcgtggctag
1981  tgaggggct  aagcttgg  tctccgcat  ggtcacctg  tattatccga  cccacgcca
2041  cctaggcct  cccgagcct  tgttgcatg  cgacgggtg  ctgaacccat  cgacggcoga
2101  ggccttccag  gctacgctg  ggtgtgctt  ccaggagctg  ggggacctg  tgaagctctg
2161  gatcaccat  aacgagcct  accggctaag  tgacatctac  aaccgctctg  gcaacgacac
2221  ctacggggc  ggcacaacc  tgetgtggc  ccacgccc  gctggcgcc  tctacgaccg
2281  gcagttcag  cctcacagc  gcggggcct  gtcgctgctg  ctgcacggg  actgggogga
2341  accgccaac  cctatgctg  actgcactg  gagggoggg  gagcgttcc  tgcagttcga
2401  gatcgctgg  ttcgcccag  cgetcttcaa  gaccggggac  taccocggg  ccatgagggg
2461  atacattg  tccaagcacc  gacgggggt  ttcagctcg  gccctgcgc  gctcaccga
2521  ggccgaaagg  aggtgctca  agggcacggt  cgactctgc  gcgtcaacc  acttaccac
2581  taggttcgt  atgcacgag  agctggcgg  cagccgctac  gactcggaca  gggacatcca
2641  gttctgcag  gacatcacc  gctgagctc  cccacgcgc  ctggtgtga  ttcctgggg
2701  ggtgcgcaag  ctgctgcgt  ggttcggag  gaactacgg  gacatggaca  tttacatcac
2761  cgccagtgg  atgcacgacc  aggtctgga  ggatgaccg  ctccggaagt  actacctagg
2821  gaagtacct  caggaggtg  tgaagcata  cctgattgat  aaagtcagaa  tcaaaggcta
2881  ttatgcat  aaactggct  aagagaaat  taaaccaga  tttgattct  tcacatctga
2941  ttttaaagct  aaatcctca  tacaatttta  caacaaagt  atcagcagca  ggggcttccc
3001  ttttgagaac  agtagttct  gatgcagtc  gaccaagaa  aatacagagt  gcactgtctg
3061  cttattcct  gtgcagaaga  aaccactgat  attcctgggt  tgttgettct  tctccacct
3121  ggttctact  ttatcaattg  ccatttttca  aaggcagaag  agaagaaagt  tttgaaagc

```

3181 aaaaaactta caacacatac cattaagaa aggcaagaga gttgtagct aaactgatct
 3241 gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc

Secuencia de aminoácidos de beta-Klotho (NP-783864) (SEQ ID NO: 4)

1 mkpgcaagsp gnewiffstd eittryntm sngglqrsvi lsalillrav tgfsgdgrai
 61 wsknnpftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegs kkdgkgsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapsek gnlaavytv gnhlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcg qsmvsvlgwf anpihgdydy pegmrkklfs vlpifseae
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyannp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnsqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgg fpcdfswgt esvlkpesva
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnraqal ryyrcvvsseg lklgisamvt lyyphahlg lpepllhag
 661 wlnpstaeaf qayaglcfcg lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl shadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgfpfe nsssrscsq entectvclf lvqkkplifl gccffstlvi llsiaifqrq
 1021 krrkfwkkn lqhiplkkgk rvvs

Secuencia de aminoácidos del dominio 1 de Klotho humano (KL-D1) (SEQ ID NO: 5)

58 qgt
 61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfis iswarvlpng sagvnpregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
 241 yvvawhgyat grlapgirs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
 301 hwinprmt dhsikeccksl dfvlgwafakp vfidgdypes mknllssilp dftesekkfi
 361 kgtadffalc fgptlsfql dphmkfrqle spnlrqlsw idlefhnqpi fivengwfv
 421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrqy sirrglfyvd
 481 flsqdkmlp kssalfyqkl iekngf

Secuencia de aminoácidos del dominio 2 de Klotho humano (KL-D2) (SEQ ID NO: 6)

517 gtfp cdfawgvvdn yiqvdttlsg
 541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
 601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
 661 ytalafaeya rlcfcqelghh vkwitwneq ytrnmtysag hllkahala whvynekfrh
 721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwwmrdwnq
 781 rnnfllypyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
 841 spsqvavvpw glrkvlwlk fkygdplmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
 901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngf

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Klotho (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 7)

28 epgdgaq twarfsrppa peaaglfqgt
 61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfis iswarvlpng sagvnpregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp

241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq gqvvsialss
301 hwinprmt d hsikecqksl dfvlgw fapkf vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
361 kgtadffalc fgptlsfqll dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnhpqi fivengwfvs
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrqy sirrglfyvd
481 flsqdkmlp kssalfyqkl iekngfppl enqplegtfp cdfawgvvdn yiqvdttsq
541 ftdlnvylwd vhskrlikv dgvvtkkrks ycvd faaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
661 ytalafaeya rlcfqelghh vklwitm nep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
781 rnnfillpyft edekkligt fdfllalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavvpw glrkvlwkl fkygdipmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngfpgpetle
961 rfcpeeftvc tecsfhtrk sl

Secuencia de aminoácidos del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 8)

1 mpasapprp rpppslsll lvllglgrr lra

Secuencia de aminoácidos del péptido señal de IgG (SEQ ID NO: 9)

1 msvltqvlal lllwltgtrc rrlra

Secuencia de ácido nucleico del enlazador de polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 10)

1 ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 11)

1 GGGGSGGGGS GGGGS

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly₄ Ser) (SEQ ID NO: 12)

1 GGGGS

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly) (SEQ ID NO: 13)

1 G

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly Gly) (SEQ ID NO: 14)

1 GG

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly Ser) (SEQ ID NO: 15)

1 GS

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly₂ Ser) (SEQ ID NO: 16)

1 GGS

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Ala) (SEQ ID NO: 17)

1 A

Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Ala Ala) (SEQ ID NO: 18)

1 AA

Secuencia de aminoácidos del FGF23 (R179Q) - del dominio extracelular de Klotho - del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 19)

1 MPASAPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
 51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSSFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
 1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
 1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
 1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHFNTPI
 1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMT PAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
 1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

Secuencia de aminoácidos del FGF23 (R179Q) - del dominio extracelular de Klotho - del péptido señal de IgG (SEQ ID NO: 20)

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
 51 GTFPDGFLWA VGSAAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDTFTHHPL APPGDSRNAS
 101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
 151 NGSAGVPNRE GLRYYRLLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
 201 NRALADHFRD YAELCFRHFQ GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
 251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRM
 301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDFTESEKK
 351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
 401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
 451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIKNGFPP
 501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
 551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLOEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ

601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
 651 NPYTALAF AE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
 701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
 751 WLAEPFIGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKLIQ GTFDFLALSH
 801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNPSQVAVV PWGLRKVLNW
 851 LKFKYGDLP YIISNGIDG LHAEDDQLRV YYMONEYINEA LKAHILDGIN
 901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNFPGPET
 951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSLSGGGGG SGGGGSGGGG SLKYPNASPL
 1001 LGSSWGGLIH LYTATARNYS HLQIHKNGHV DGAPHQTIYS ALMIRSEDAG
 1051 FVVITGVMSR RYLCMDFRGN IFGSHYFDPE NCRFQHQTLE NGYDVYHSPQ
 1101 YHFLVSLGRA KRAFLPGMNP PPYSQFLSRR NEIPLIHFT PI PRRHQSA
 1151 EDDSERDPLN VLKPRARMTP APASCSQELP SAEDNSPMAS DPLGVVRGGR
 1201 VNTHAGGTGP EGCRPFAKFI *

Secuencia de aminoácidos de KL-D1-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 21)

1 MPASAPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
 51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
 351 DFTSEKKEFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWVVS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGG GSGGGGGSGG GSSLKYPNAS PLLGSSWGGL
 551 IHLYTATARN SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM
 601 SRRYLCMDFR GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG
 651 RAKRAFLPGM NPPPYSQLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHQ SAEDDSERDP
 701 LNVLKPRARM TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT
 751 GPEGCRPFAK FI*

Secuencia de aminoácidos de KL-D2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 22)

1 MPASAPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
 51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFE
 101 AIQPQIALLO EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
 151 VRVNITPVVA LWQPMAPNOG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHUYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPFIG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKLL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFYGDY PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RVYMYNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGSGG GSGGGGGSGG GSSLKYPNAS PLLGSSWGGL IHLYTATARN
 551 SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM SRRYLCMDFR
 601 GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG RAKRAFLPGM
 651 NPPPYSQLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHQ SAEDDSERDP LNVLKPRARM
 701 TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT GPEGCRPFAK
 751 FI*

Secuencia de aminoácidos de (KL-D1)₂-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 23)

1 MPASAPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA

51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLELRL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAPK VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPLP ENQPLEGSGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW
 551 DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR
 601 ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLELRL RELGVQPVVT
 651 LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
 701 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ
 751 GGQVSIALSS HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAPK VFIDGDYPES
 801 MKNNLSSILP DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE
 851 SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYLKKFIME
 901 TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP
 951 KSSALFYQKL IEKNGFPEFG SGGGGSGGGG SGGGSLKYP NASPLLSSW
 1001 GGLIHLYTAT ARNSYHLQIH KNGHVDGAPH QTIYSALMIR SEDAGFVVIT
 1051 GVMSRRYLCM DFRGNIFGSH YFDPENCRFQ HQTLENGYDV YHSPQYHFLV
 1101 SLGRAKRAFL PGMNPPYSQ FLSRRNEIPL IHFNTPIPRR HTQSAEDDSE
 1151 RDPLNVLKPR ARMTAPASC SQELPSAEDN SPMASDPLGV VRGGRVNTHA
 1201 GGTGPEGCRP FAKFI *

Secuencia de aminoácidos (KL-D2)₂-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 24)

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLGLGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
 51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDF
 101 AIQPQIALLO EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYRCMASEL
 151 VRVNIPTVVA LWQPMAPNOG LPRLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFOE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPIFG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKLL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRQVL NWLKFYKGDG PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RYVYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV
 551 DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA LILPLGNQSQ
 601 VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 651 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA
 701 WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL
 751 AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT
 801 TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK
 851 FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK AHILDGINLC
 901 GYFAYSFNR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFGSGGGGS
 951 GGGSGGGGS LKYPNASPLL GSSWGGLIHL YTATARNSYH LQIHKNGHVD
 1001 GAPHQTIYSA LMIRSEDAGF VVITGVMSRR YLCMDFRGNI FGSHYFDPEN
 1051 CRFQHQTLN GYDVYHSPQY HFLVSLGRAK RAFLPGMNPP PYSQFLSRRN
 1101 EIPLIHFNTPI PRHTQSAE DDSERDPLNV LKPRARMTPA PASCQSLEPS
 1151 AEDNSPMASD PLGVVRGGRV NTHAGGTGPE GCRPFAKFI *

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Klotho del FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 25)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN

51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGSGGGGSGG GSGGGGSLK EPGDGAQTWA RFSRPPAPEA AGLFQGTFFD
 301 GFLWAVGSAA YQTEGGWQQH GKASIWDTF THHPLAPPGD SRNASLPLGA
 351 PSPLOPATGD VASDSYNNVF RDTEALRELG VTHYRFSISW ARVLPNGSAG
 401 VPNREGLRYY RLLERLREL GVQPVVTLYH WDLPQRLQDA YGGWANRALA
 451 DHFRDYAELC FRHFGGQVKY WITIDNPYVV AWHGYATGRL APGIRGSPRL
 501 GYLVAHNLLL AHAKVWHLYN TSFRPTQGGQ VSIALSSHWI NPPRMTDHSI
 551 KECQKSLDFV LGWFAKPVFI DGDYPESMKN NLSSILPDFE ESEKKFIKGT
 601 ADFFALCFGP TLSFQLLDPH MKFRQLESPN LRQLLSWIDL EFNHPQIFIV
 651 ENGWFVSGTT KRDDAKYMY LKKFIMETLK AIKLDGVDVI GYTAWSLMDG
 701 FEWHRGYSIR RGLFYVDFLS QDKMLLPKSS ALFYQKLIK NGFPPLPENQ
 751 PLEGTFFCDF AWGVVDNYIQ VDTTLSQFTD LNVYLWDVHH SKRLIKVDGV
 801 VTKKRKSYCV DFAAIQPQIA LLQEMHVTHF RFLDWALIL PLGNQSQVNH
 851 TILQYYRCMA SELVRVNITP VVALWQPMAP NQGLPRLAR QGAWENPYTA
 901 LAFAEYARLC FQELGHHVKL WITMNEPYTR NMTYSAGHNL LKAHALAWHV
 951 YNEKFRHAQN GKISIALQAD WIEPACPFSS KDKEVAERVL EFDIGWLAEP
 1001 IFGSGDYPWV MRDWLNQRNN FLLPYFTEDE KKLIQGTFFD LALSHYTTIL
 1051 VDSEKEDPIK YNDYLEVQEM TDI TWLNSPS QVAVVPWGLR KVLNWLKFKY
 1101 GDLPMYIISN GIDDGLHAED DQLRVYYMQN YINEALKAHI LDGINLCCGYF
 1151 AYSFNDRTAP RFGLYRYAAD QFEPKASKMH YRKIIDSNGF PGPETLERFC
 1201 PEEFTVCTEC SFFHTRKSL*

Secuencia de aminoácidos de KL-D1 del FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 26)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IQGTFFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
 301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
 401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
 451 IRGSPRLGYL VAHNLLAHA KVVHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNLS SILPDFTESE
 551 KFKIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 601 HPQIFIVENG WFVSGTTRD DAKYMYLLK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 651 AWSLMDGFWE HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
 652 *

Secuencia de aminoácidos de KL-D2 del FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 27)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
 301 KKRKSYCVDF AAIQPQIAL LQEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
 351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLARQG AWENPYTALA
 401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLK AHALAWHVYN
 451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFSSKD KEVAERVLEF DIGWLAEPF

501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
 551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
 601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
 651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGF*

Secuencia de aminoácidos de (KL-D1)₂ del FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 28)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRRG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IQGTFFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTTH PLAPPGDSRN
 301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQLQDAYGG
 401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
 451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNLS SILPDFTESE
 551 KFKIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 601 HPQIFIVENG WFVSGTTRKD DAKYMYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 651 AWSLMDGF EW HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
 701 QGTFFPDGFLW AVGSAAYQTE GGWQQHGKGA SIWDTFTTHP LAPPGDSRNA
 751 SLPLGAPSPL QPATGDVASD SYNNVFRDTE ALRELGVTHY RFSISWARVL
 801 PNGSAGVPCR EGLRYRRL ERLRELGVQP VVTLYHWDLP QRLQDAYGGW
 851 ANRALADHFR DYAELCFRHF GQVKYWITI DNPYVVAWHG YATGRLAPGI
 901 RGSRLGYLV AHNLLLAHAK VWHLNTSFR PTQGGQVSI LSSHWINPRR
 951 MTDHSIKECQ KSLDFVLGWF AKPVFIDGDY PESMKNLSS ILPDFTESEK
 1001 KFKIKGTADFF ALCFGPTLSF QLLDPHMKFR QLESPNLRQL LSWIDLEFNH
 1051 PQIFIVENGW FVSGTTRKDD AKYMYLKKF IMETLKAIKL DGVDVIGYTA
 1101 WSLMDGF EWH RGYSIRRGLF YVDFLSQDKM LLPKSSALFY QKLIKNGF*

Secuencia de aminoácidos de (KL-D2)₂ del FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 29)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRRG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGTFFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
 301 KKRKSYCVDF AAIQPQIAL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
 351 LOYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLAROG AWENPYTALA
 401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLK AHALAWHVYN
 451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFQSKD KEVAERVLEF DIGWLAEPF
 501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
 551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
 601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
 651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGFGT FPCDFAWGVV
 701 DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLLI KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI
 751 QPQIALLOEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ SQVNHTILO YRCMASELVR
 801 VNITPVVALW QPMAPNOGLP RLLARQGAWE NPYTALAF AE YARLCFQELG
 851 HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLKAHA LAWHVYNEKF RHAQNGKISI
 901 ALQADWIEPA CPFSQKDEK AERVLEFDIG WLAEPFQSG DYPWVMRDWL
 951 NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH YTTILVDSEK EDPIKYNDYL
 1001 EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW LKFKYGDLP YIISNGIDDG
 1051 LHAEDDQLRV YMQNYINEA LKAHILDGIN LCGYFAYSFN DRTAPRFLY
 1101 RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGF*

Secuencia de ácido nucleico de FGF19 (NM_005117) (SEQ ID NO: 30)

Región de codificación de la proteína (464-1114)

```

1 gctcccagcc aagaacctcg gggccgctgc gcggtgggga ggagttcccc gaaacccggc
61 cgtaagcga ggctcctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggt caccocggct
121 gggacaagaa gccgcgcct gcctgcccgg gcccggggag ggggctgggg ctggggccgg
181 aggcggggtg tgagtgggtg tgtgccccgg gcggaggctt gatgcaatcc cgataagaaa
241 tgctcgggtg tcttgggcac ctaccctggg ggcccgtaag gcgctactat ataaggctgc
301 cggcccggag ccgccgcgcc gtcagagcag gagcgcctgc tccaggatct agggccacga
361 ccattccaac ccggcactca cagccccgca gcgcatcccg gtcgccgccc agcctcccgc
421 acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccaggagggt gccatgcgga gccgggtgtg
481 ggtggtccac gtatggatcc tggccggcct ctggctggcc gtggccgggc gccccctcgc
541 cttctcggac gcggggcccc acgtgcaacta cggctggggc gaccccatcc gcctgocgca
601 cctgtacacc tccggcccc acgggctctc cagctgcttc ctgcgcatcc gtgccgacgg
661 cgctcgtggac tgccgcgggg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagtcgc
721 tctgcggacc gtggccatca agggcgtgca cagcgtgcgg tacctctgca tgggocccga
781 cggcaagatg caggggctgc ttcagtactc ggaggaagac tgtgctttcg aggaggagat
841 ccgccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgcctcccgg tctccctgag
901 cagtgcmeta cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt cttccactct ctcatttctt
961 gccatgctg cccatggtcc cagaggagcc tgaggacctc aggggccact tggaatctga
1021 catgttctct tcgcccctgg agaccgacag catggacca tttgggcttg tcaccggact
1081 ggaggccgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgcccgg gcctcttcac
1141 tgctgccagg ggctgtggtg cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg
1201 agtccacgtt ctgttttagt ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt
1261 tccattggca gtgccagttt ctagccaata gacttgtctg atcataacat tgtaagcctg
1321 tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct
1381 gctgcactgt ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaaactac ttcctttgga
1441 aaaattctta tgtcaagctg aaatttctc atttttctc atcacttccc caggagcagc
1501 cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacaggatg cactctgta aacagcagg
1561 taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttccag ggaccatttg
1621 cccttcccaa atccctccag gccagaactg actggagcag gcatggccca ccaggcttca
1681 ggagtagggg aagcctggag cccactcca gccctgggac aacttgagaa tccccctga
1741 gccagttct gtcattgatg ctgtcctgag aataacttgc tgtcccgggt tcacctgctt
1801 ccattcctca gccaccagc cctctgcccc cctcacatgc ctccccatgg attggggcct
1861 cccaggcccc ccaccttatg tcaacctgca cttcttggtc aaaaatcagg aaaagaaaag
1921 atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgctgtgtgg aagcagcggg ggaagacctt
1981 gaacccttcc cccagcactt ggttttccaa catgatattt atgagtaatt tattttgata
2041 tgtacatctc ttattttctt acattattta tgccccaaa ttatatttat gtatgtaagt
2101 gaggtttggt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

```

Secuencia de aminoácidos de FGF19 (NM_005108) (SEQ ID NO: 31)

```

1 MRSGCVVHV WILAGLWLAV AGRPLAFSDA GPHVHYGWD PIRLRHLYTS GPHGLSSCFL
61 RIRADGVVDC ARGQSAHSL EIKAVLRV AIKGVHVSRY LCMGADGKMQ GLLQYSEEDC
121 AFEEEEIRPDG YNVYRSEKHR LPVSLSSAKQ RQLYKNRGFL PLSHFLPMLP MVPEEPEDLR
181 GHLESDMFSS PLETDSMDPF GLVTGLEAVR SPSFEK

```

Secuencia de ácido nucleico de FGF21 (NM_019113) (SEQ ID NO: 32)

Región de codificación de la proteína 151-780

```

1 CTGTCAGCTG AGGATCCAGC CGAAAGAGGA GCCAGGCACT CAGGCCACCT GAGTCTACTC
61 ACCTGGACAA CTGGAATCTG GCACCAATTC TAAACCACTC AGCTTCTCCG AGCTCACACC
121 CCGGAGATCA CCTGAGGACC CGAGCCATTG ATGGACTCGG ACGAGACCGG GTTCGAGCAC

```

ES 2 479 417 T3

181 TCAGGACTGT GGGTTTCTGT GCTGGCTGGT CTTCTGCTGG GAGCCTGCCA GGCACACCCC
 241 ATCCCTGACT CCAGTCCTCT CCTGCAATTC GGGGGCCAAG TCCGGCAGCG GTACCTCTAC
 301 ACAGATGATG CCCAGCAGAC AGAAGCCCAC CTGGAGATCA GGGAGGATGG GACGGTGGGG
 361 GCGCTGCTG ACCAGAGCCC CGAAAGTCTC CTGCAGCTGA AAGCCTTGAA GCCGGGAGTT
 421 ATTCAAATCT TGGGAGTCAA GACATCCAGG TTCCTGTGCC AGCGGCCAGA TGGGGCCCTG
 481 TATGGATCGC TCCACTTTGA CCCTGAGGCC TGCAGCTTCC GGGAGCTGCT TCTTGAGGAC
 541 GGATACAATG TTTACCAGTC CGAAGCCCAC GGCCTCCCGC TGCACCTGCC AGGGAACAAG
 601 TCCCCACACC GGGACCCTGC ACCCCGAGGA CCAGCTCGCT TCCTGCCACT ACCAGGCCTG
 661 CCCCCGCAC TCCCGGAGCC ACCCGGAATC CTGGCCCCCC AGCCCCCGA TGTGGGCTCC
 721 TCGGACCCTC TGAGCATGGT GGGACCTTCC CAGGGCCGAA GCCCCAGCTA CGCTTCCTGA
 781 AGCCAGAGGC TGTTTACTAT GACATCTCCT CTTTATTTAT TAGGTTATTT ATCTTATTTA
 841 TTTTTTTATT TTTCTTACTT GAGATAATAA AGAGTTCCAG AGGAGAAAAA AAAAAAAAAA
 901 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

Secuencia de aminoácidos de FGF21 (NP_061986) (SEQ ID NO: 33)

1 MDSDETFGEH SGLWVSVLAG LLLGACQAFP IPDSSPLLQF GGQVRQRYLY TDDAQQTEAH
 61 LEIREDGTVG GAADQSPESL LQLKALKPGV IQILGVKTSR FLCQRPDGL YGSLHFDPEA
 121 CSFRELLED GYNVYQSEAH GLPLHLPGNK SPHRDPAPRG PARFLPLPGL PPALPEPPGI
 181 LAPQPPDVGS SDPLSMVGPS QGRSPSYAS

Secuencia de ácido nucleico de FGF23 (NM_020638) (SEQ ID NO: 34)

Región de codificación de la proteína 147-902

1 cggcaaaaag gaggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg
 61 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccgacagg agtgtcaggt ttcaatctca
 121 gcaccagcca ctcagagcag ggcacgatgt tgggggcccg cctcaggetc tgggtctgtg
 181 cettgtgcag cgtctgcagc atgagcgtcc tcagagccta tcccaatgcc tccccactgc
 241 tcggctccag ctgggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc
 301 acctgcagat ccacaagaat ggccatgtgg atggcgcacc ccatcagacc atctacagtg
 361 cctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacagggtgt atgagcagaa
 421 gatacctctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc aactatttc gaccgggaga
 481 actgcagggt ccaacaccag acgctggaaa acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt
 541 atcacttctt ggtcagtctg ggccgggcca agagagcctt cctgccaggc atgaaccacc
 601 ccccgtaact ccagttcctg tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaacaccc
 661 ccataccacg gcggcacacc cggagcgccg aggacgactc ggagcgggac cccctgaacg
 721 tgetgaagcc ccgggcccgg atgaacccgg ccccggcctc ctgttcacag gagetcccga
 781 gcgcccagga caacagcccg atggccagtg acccattagg ggtggtcagg ggcggtcgag
 841 tgaacacgca cgctggggga acgggcccgg aaggctgccg ccccttcgcc aagttcatct
 901 agggctcgtg gaagggcacc ctctttaacc catccctcag caaacgcagc tcttcccaag
 961 gaccaggtcc cttgacgttc cgaggatggg aaaggtgaca ggggcattgta tggaaatttg
 1021 tgetttctctg gggtccttcc cacaggaggt cctgtgagaa ccaaccttg aggcccaagt
 1081 catggggttt caccgccttc ctactccat atagaacacc tttcccaata ggaaacccca
 1141 acaggtaaac tagaaatttc cccttcatga aggtagagag aaggggtctc tcccaacata
 1201 tttctcttcc ttgtgcctct cctctttatc acttttaagc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa
 1261 aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttctctgag ctcaagactt tgaaggtgta ggaagagga
 1321 aatcggagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc
 1381 cactggcatt tgagtgtgca aaccttgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaaa
 1441 acactacttt caagccttcg ttcttcttg agcatctctg ggaagagct gtcaaaagac
 1501 tgggtgtagg ctggtgaaaa cttgacagct agacttgatg ctgtctgaaa tgaggcagga
 1561 atcataatag aaaactcagc ctccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctccct
 1621 ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggccccactc tgttcccaag cagttcatga
 1681 tacagcctca ctttttggcc ccatctctgg tttttgaaaa tttgggtctaa ggaataaata
 1741 gcttttacac tggctcagca aaatctgcc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata
 1801 aattccaact ctccctaaag gcatttaatt aaggctctac ttccaggttg agtaggaatc

ES 2 479 417 T3

1861 cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct
 1921 ctgggtagg ttttctgtgg actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcatc
 1981 aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac
 2041 atggtcaggc tcttgtctgt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggct cttcgattag
 2101 ttaaaaactct cctaggctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttggtgcat
 2161 taaatgaagc cttaccccat tactgcggtt cttcctgtaa gggggctcca ttttctctcc
 2221 tctctttaaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtogat tcaacaacag
 2281 cttcttccca gtcacttttt tttttctcac tgccatcaca tactaacctt atactttgat
 2341 ctattctttt tggttatgag agaaatggtg ggcaactggt tttacctgat ggttttaagc
 2401 tgaacttgaa ggactgggtc ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc
 2461 catgcatggc aaatatttta atatttctgt tttcatttcc tgttggaat attatcctgc
 2521 ataatagcta ttggaggctc ctcagtgaaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag
 2581 ttgtaatctc acaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata
 2641 gctcctacaa tttcttatat cctcgtcat gtggcagtat ttatttattt atttgggaagt
 2701 ttgcctatcc ttctatattt atagatattt ataaaaatgt aaccctttt tctttcttc
 2761 tgtttaaaat aaaaataaaa tttatctcag cttctgtag cttatcctct ttgtagtact
 2821 acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggaggggaa cattagggaa
 2881 atccagagaa ggcaaaattg aaaaaaagat tttagaattt taaaatttcc aaagatttct
 2941 tccattcata aggagactca atgattttaa ttgatctaga cagaattatt taagttttat
 3001 caatattgga tttctggt

Secuencia de aminoácidos de FGF23 (NP_065689) (SEQ ID NO: 35)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN S YHLQIHKNGH
 61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I

Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN S YHLQIHKNGH
 61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHQTS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I

Secuencia de aminoácidos del dominio 1 de beta-Klotho humano (b-KL-D1) (SEQ ID NO: 37)

77 ydt fpknffwgig tgalqvegs w kkdgkgsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfgvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfcmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapsek gnlaavytv g hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcg qsmvsvlgwf anpihgdydy pegmrkklfs vlpifseak
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyntp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglgy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengf

Secuencia de aminoácidos del dominio 2 de beta-Klotho humano (b-KL-D2) (SEQ ID NO: 38)

571 trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrf a
 601 ldwasvlptg nlsavnraqal ryyrcvsvseg lklgisamvt lyyptahlg lpepllhagd
 661 wlnpstaeaf qayaglcfe lgdlvklwit inepnrldi ynrsngndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl shadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg

ES 2 479 417 T3

781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgf

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de beta-Klotho humano (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 39)

52 gfsqdgrai
 61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegs kkdgkpsiw dhfihthlkn
 121 ysstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhagek gnlaavytv ghnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcg qsmvsvlgwf anpihgqdy pegmrkklfs vlpifseak
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyntp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglgy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgg fpcdfswgvt esvlkpesva
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvltg nlsavnraq ryyrcvvsseg lklgisamvt lyyptahlg lpepllhagd
 661 wlnpstaeaf qayaglcfe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl shadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgfpfe nsssrscqtq entectvclf lvqkkpl

Secuencia de aminoácidos del FGF23 del péptido señal sin sKlotho (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 40)

EPGDGAQ TWARFSRPPA
 51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTTHPLAP
 101 PGDSRNALP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAPK VFIDGDYPES MKNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKFFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYR CMASELVRVN ITPVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
 1001 KYPNASPLG SSWGGLIHLY TATARNHYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
 1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
 1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPI YSQFLSRNE IPLIHFNTPPI
 1151 PRRHTRSAED DSERDPLNVL KPRARMPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
 1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

Secuencia de aminoácidos del FGF23 (R179Q) del péptido señal sin sKlotho (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 41)

```

                    EPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPQLQA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THERFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARN SYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI *

```

Péptido señal sin FGF23 (SEQ ID NO: 42)

```

                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN YHLQIHKNGH
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

Péptido señal sin FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 43)

```

                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN YHLQIHKNGH
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

Péptido señal Klotho con sKlotho (SEQ ID NO: 44)

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHKGKASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALLS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFWEHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNR TAPRFLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SL

```

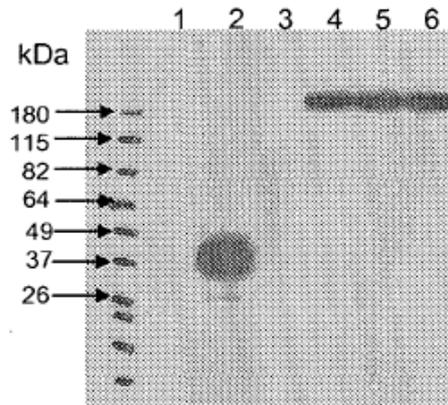
Péptido señal de IgG con sKlotho (SEQ ID NO: 45)

```

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
51 GTFPDGFLWA VGSAAYQTEG GWQQHKGKAS IWDFTHHPL APPGDSRNAS
101 LPLGAPSPLO PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSI SWARVLP
151 NGSAGVPNRE GLRYYRLLR RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
201 NRALADHFRD YAELCFRHFQ GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIALL SSHWINPRRM
301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNLSSI LPDFTESEKK
351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
451 SLMDGFWEHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIEKNGFPP
501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLOEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
651 NPYTALAFAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
751 WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
851 LKFYKYLPM YIISNGIDDG LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN
901 LCGYFAYSFN DRTAPRFLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNFPGPET
951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSL*

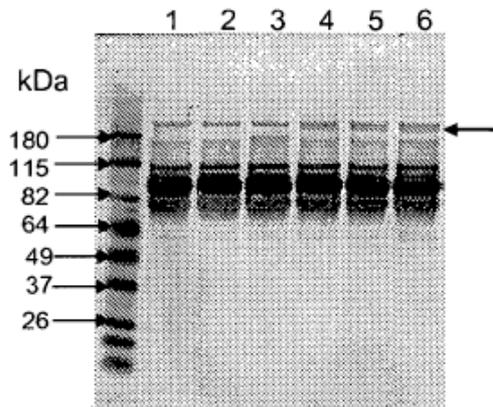
```

Figura 3A



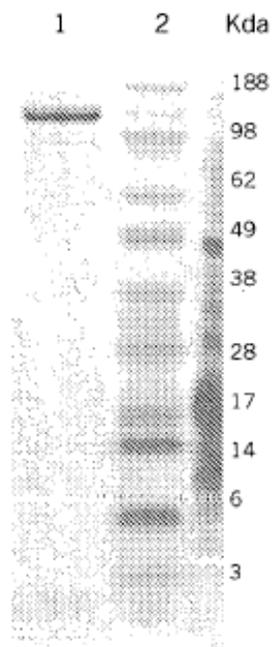
carril 1, Ctrl; carril 2, FGF23; carril 3, sKlotho; carriles 4-6, sKlotho-FGF23

Figura 3B



carril 1, Ctrl; carril 2, FGF23; carril 3, sKlotho; carriles 4-6, sKlotho-FGF23

Figure 3C



carril 1, sKlotho-FGF23-6xHis purificado; carril 2, marcador de peso molecular

Figura 4

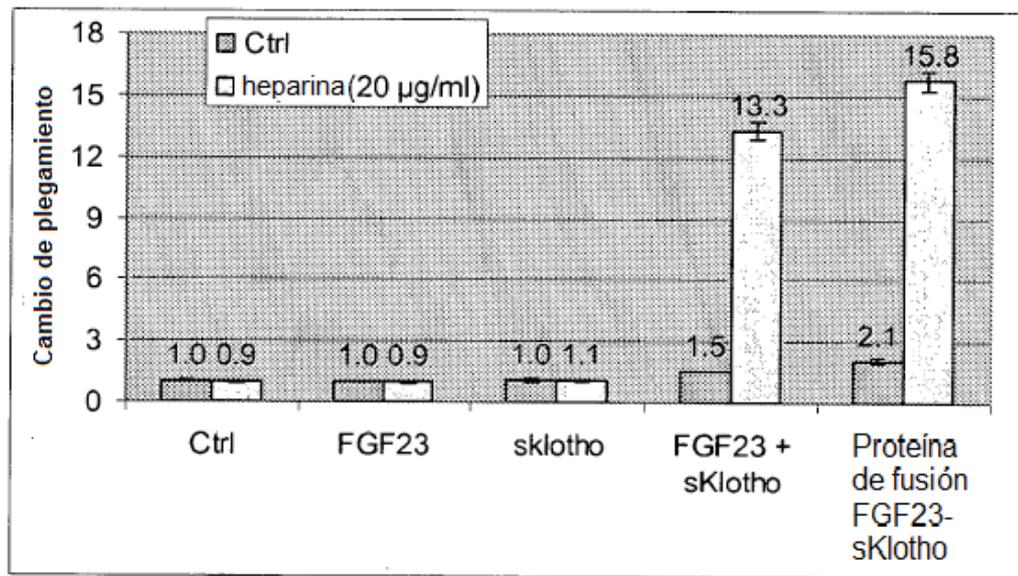


Figura 5A

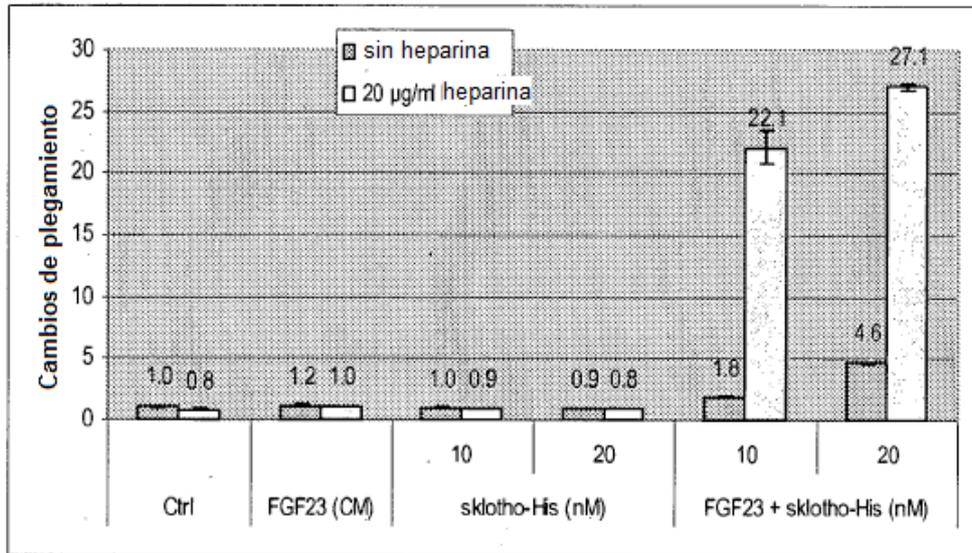


Figura 5B

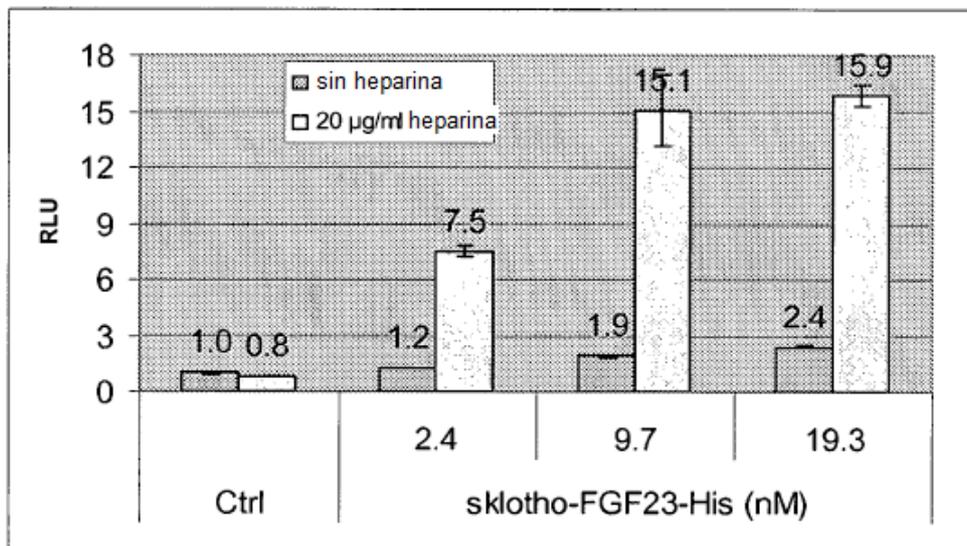


Figura 6A

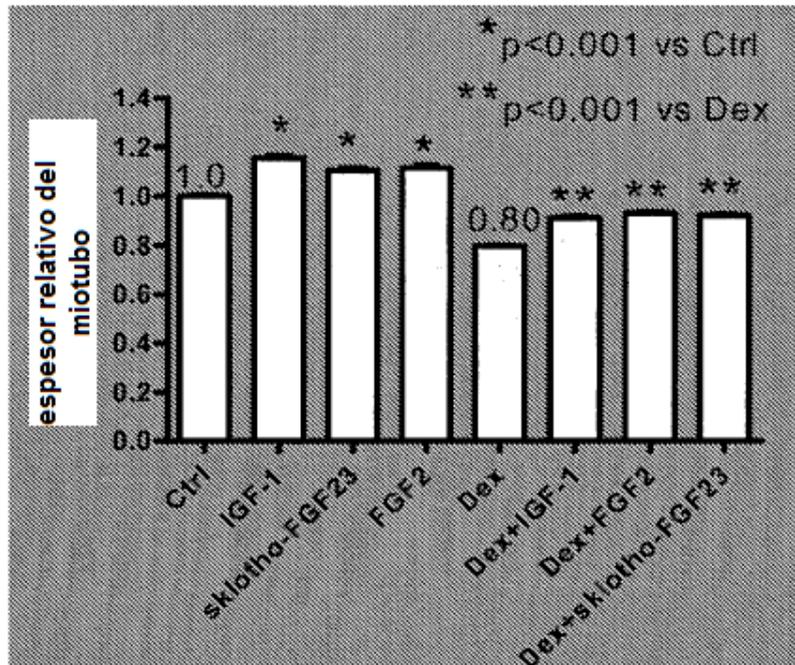


Figura 6B

