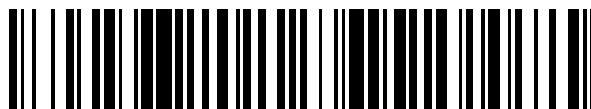


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 410**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2006 E 11003887 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2433958**

54 Título: **Identificación de antígenos asociados a tumores para diagnóstico y terapia**

30 Prioridad:

12.09.2005 EP 05019786

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2015

73 Titular/es:

**BIONTECH AG (50.0%)
An der Goldgrube 12
55131 Mainz , DE y
JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ,
VERTRETEN DURCH DEN PRÄSIDENTEN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SAHIN, UGUR;
TÜRECI, ÖZLEM;
KOSLOWSKI, MICHAEL y
USENER, DIRK**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 532 410 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

Identificación de antígenos asociados a tumores para diagnóstico y terapia

5 A pesar de los enfoques interdisciplinarios y el uso exhaustivo de procedimientos terapéuticos clásicos, los cánceres todavía se encuentran entre las principales causas de muerte. Los conceptos terapéuticos más recientes tienen como objetivo la incorporación del sistema inmunitario del paciente en el concepto terapéutico global utilizando vacunas tumorales recombinantes y otras medidas específicas tales como terapia con anticuerpos. Un requisito previo para el éxito de este tipo de estrategias es el reconocimiento de antígenos específicos de tumores o asociados a tumores o epítomos por parte del sistema inmunitario del paciente cuyas funciones efectoras se mejoran mediante una intervención. Las células tumorales se diferencian biológicamente sustancialmente de sus células de origen no maligno. Estas diferencias se deben a alteraciones genéticas adquiridas durante el desarrollo del tumor y dan como resultado también, entre otras, a la formación de estructuras moleculares cualitativa o cuantitativamente alteradas en las células cancerosas. Las estructuras de este tipo asociadas a tumores que son reconocidas por el sistema inmunitario específico del huésped que alberga el tumor se denominan antígenos asociados a tumores. El reconocimiento específico de antígenos asociados a tumores implica mecanismos celulares y humorales que son dos unidades funcionalmente interconectadas: los linfocitos T, CD4⁺ y CD8⁺, reconocen los antígenos procesados presentados en las moléculas del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) de las clases II y I, respectivamente mientras que los linfocitos B producen moléculas de anticuerpos circulantes que se enlazan directamente a los antígenos sin procesar. La importancia clinicoterapéutica potencial de los antígenos asociados a tumores reside en el hecho de que el reconocimiento de antígenos en células neoplásicas por parte del sistema inmunitario conduce al inicio de los mecanismos efectores citotóxicos y, en presencia de linfocitos T cooperadores, puede producir la eliminación de las células cancerosas (Pardoll, Nat. Med. 4: 525-31, 1998). Por lo tanto, un objetivo principal de la inmunología tumoral es definir estas estructuras molecularmente. La naturaleza molecular de estos antígenos ha sido un enigma durante mucho tiempo. Sólo tras el desarrollo de técnicas de clonación adecuadas ha sido posible cribar las bibliotecas de expresión del ADNc de tumores de forma sistemática para antígenos asociados a tumores mediante el análisis de las estructuras objetivo de linfocitos T citotóxicos (LTC) (van der Bruggen et al., Science 254: 1643-7, 1991) o utilizando anticuerpos circulantes (Sahin et al., Curr. Opin. Immunol. 9: 709-16, 1997) como sondas. Para este fin, se prepararon bibliotecas de expresión de ADNc a partir de tejido tumoral fresco y se expresaron de forma recombinante como proteínas en sistemas adecuados. Se utilizaron inmunoelectores aislados de pacientes, principalmente clones de LTC con patrones de lisis específicos del tumor, o anticuerpos circulantes para clonar los antígenos respectivos.

En años recientes se han definido una multiplicidad de antígenos en diferentes neoplasias mediante estos enfoques.

35 Sin embargo, las sondas utilizadas para la identificación de antígenos en los métodos clásicos son inmunoelectores (anticuerpos circulantes o clones de LTC) de pacientes que por regla general ya presentan un cáncer avanzado. Una cantidad de datos indican que los tumores pueden conducir, por ejemplo, a la tolerancia y la anergia de los linfocitos T, y que, durante el transcurso de la enfermedad, especialmente aquellas especificidades que podrían provocar un reconocimiento inmunitario eficaz se pierden del repertorio inmunoelector. Los estudios actuales con pacientes aún no han producido ninguna evidencia sólida de una acción real de los antígenos asociados a tumores previamente encontrados y utilizados. Por lo tanto, no se puede descartar que las proteínas que provocan respuestas inmunitarias espontáneas sean las estructuras objetivo incorrectas.

Un objetivo de la presente invención fue proporcionar estructuras objetivo para diagnóstico y terapia de cánceres.

45 Este objetivo se consigue mediante el contenido de las reivindicaciones.

50 De acuerdo con la invención, se identifican los genes que se expresan de forma selectiva o aberrante en células tumorales y, por consiguiente, proporcionan antígenos asociados a tumores. Estos genes y/o sus productos genéticos y/o los derivados y/o los fragmentos de los mismos son útiles como estructuras objetivo para los enfoques terapéuticos y de diagnóstico.

55 Los antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención tienen una secuencia de aminoácidos codificada por un ácido nucleico que se selecciona del grupo que consiste en (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 y (b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a). El antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 51, 52, 53, 54, 55, y 57 del listado de secuencias.

60 La presente invención se refiere en general al uso de antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención o de ácidos nucleicos que codifican para los antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención para el diagnóstico y/o seguimiento de las enfermedades neoplásicas. Esto también puede implicar el uso de una combinación de dos o más de estos antígenos y/o ácidos nucleicos en una realización también en combinación con

antígenos asociados a tumores diferentes de aquellos identificados de acuerdo con la invención y/o ácidos nucleicos que codifican para los mismos.

Especialmente adecuado para el diagnóstico y/o el seguimiento es una parte de los antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención que corresponde a la porción no transmembrana, en particular, la porción extracelular de los antígenos asociados al tumor o que está compuesta de los mismos. Por lo tanto, se prefiere una parte de los antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención que corresponde a la porción no transmembrana, en particular, la porción extracelular de los antígenos asociados al tumor o que está compuesta de los mismos, o una parte correspondiente de los ácidos nucleicos que codifican para los antígenos asociados al tumor identificados de acuerdo con la invención para el diagnóstico y/o seguimiento. Del mismo modo, se prefiere el uso de anticuerpos que están dirigidos contra una parte de los antígenos asociados a tumores identificados de acuerdo con la invención que corresponden a la porción no transmembrana, en particular, la porción extracelular de los antígenos asociados a tumores o que está compuesta de los mismos.

Las enfermedades preferidas para el diagnóstico son aquellas en las que el antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención se expresa selectivamente o se expresa de forma anormal.

El empalme alterado de un gen puede dar lugar a una secuencia de transcripción alterada (variante de empalme). La traducción de una variante de empalme en la región de su secuencia alterada resulta en una proteína alterada que puede ser claramente diferente en la estructura y la función de la proteína original. Las variantes de empalme asociadas al tumor pueden producir transcritos asociados a tumores y proteínas/antígenos asociados a tumores. Estos pueden ser utilizados como marcadores moleculares, tanto para la detección de células tumorales como para el enfoque terapéutico de los tumores. La detección de células tumorales en una muestra de un paciente puede llevarse a cabo, por ejemplo, después de la extracción de los ácidos nucleicos mediante amplificación por PCR con oligonucleótidos de empalme específicos de la variante.

Como se describe aquí a continuación, todos los sistemas de detección que dependen de la secuencia son adecuados para la detección. Estos son, aparte de la PCR, por ejemplo sistemas de chips/microarreglos de genes, transferencias tipo Northern, ensayos de protección de la ARNasa (RDA) y otros. Todos los sistemas de detección tienen en común que la detección se basa en una hibridación específica con al menos una secuencia de ácido nucleico específica de la variante de empalme. Sin embargo, las células tumorales también se pueden detectar mediante anticuerpos que reconocen un epítipo específico codificado por la variante de empalme. Dichos anticuerpos se pueden preparar mediante el uso de péptidos de inmunización que son específicos para dicha variante de empalme. Adecuadas para inmunización son particularmente las secuencias de aminoácidos que son claramente diferentes de la(s) variante(s) del producto genético, que es (son) producido(s) preferiblemente en las células sanas. La detección de las células tumorales con anticuerpos se puede llevar a cabo aquí en una muestra aislada del paciente o como a través de la formación de una imagen con anticuerpos administrados por vía intravenosa.

Además de la utilidad diagnóstica, las variantes de empalme que tienen epítopos nuevos o alterados son objetivos atractivos para inmunoterapia ya que estos epítopos pueden ser utilizados para dirigir los anticuerpos o linfocitos T como se describe aquí. En inmunoterapia pasiva, se transfieren en forma adoptiva aquí anticuerpos o linfocitos T que reconocen epítopos específicos de la variante de empalme. Como en el caso de otros antígenos, los anticuerpos se pueden generar también mediante el uso de tecnologías estándar con la utilización de polipéptidos que incluyen estos epítopos. Alternativamente, es posible utilizar para inmunización ácidos nucleicos que codifican para péptidos que contienen dichos epítopos. Se conocen y han sido descritas en detalle diversas técnicas para generación *in vitro* o *in vivo* de linfocitos T específicos del epítipo (por ejemplo, Kessler JH, et al. 2001, Sahin et al., 1997) y también se basan en la utilización de péptidos que contienen los epítopos específicos de la variante de empalme o ácidos nucleicos que codifican dichos péptidos. Los péptidos que contienen los epítopos específicos de la variante de empalme o ácidos nucleicos que codifican para dichos péptidos también pueden utilizarse como sustancias farmacéuticamente activas en inmunoterapia activa (por ejemplo, vacunación, terapia de vacunas).

La descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en (i) un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o una parte del mismo, (ii) un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o una parte del mismo, (iii) un anticuerpo que se enlaza a un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o a una parte del mismo, (iv) un ácido nucleico antisentido que se hibrida específicamente con un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención, (v) un ARNpi dirigido contra un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención, (vi) una célula huésped que expresa un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o una parte del mismo, y (vii) complejos aislados entre un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o una parte del mismo y una molécula del CMH.

En una realización adicional, un anticuerpo presente en una composición farmacéutica descrita en el presente documento es un anticuerpo monoclonal. En otras realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado, un fragmento de un anticuerpo natural o un anticuerpo sintético. El anticuerpo puede ser acoplado a un agente útil para el diagnóstico también denominado agente de diagnóstico en el presente documento.

Una composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente compatible y/o un adyuvante.

La presente invención se refiere particularmente a los métodos de diagnóstico o seguimiento, es decir, para la determinación de la regresión, el progreso, el curso y/o la aparición de una enfermedad caracterizada por la expresión o la expresión anormal de uno o más antígenos asociados al tumor identificados de acuerdo con la invención, preferiblemente una enfermedad neoplásica, en particular cáncer.

Dichos métodos de diagnóstico y/o métodos de seguimiento de acuerdo con la invención en general se refieren a la detección y/o determinación de la cantidad de uno o más parámetros seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un ácido nucleico, que codifica para un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención, o una parte del mismo y (ii) un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención, en una muestra biológica aislada de un paciente, preferiblemente de un paciente que tiene dicha enfermedad, que se sospecha que tiene o que padece dicha enfermedad o que tiene un potencial para dicha enfermedad. Los medios para llevar a cabo dicha detección y/o determinación de la cantidad se describen en este documento y serán evidentes para la persona experta.

Preferiblemente, la presencia de dicho ácido nucleico o de dicho antígeno asociado al tumor y/o una cantidad de dicho ácido nucleico o de dicho antígeno asociado al tumor que está aumentada en comparación con un paciente sin dicha enfermedad es indicativo de la presencia de dicha enfermedad o potencial para el desarrollo de dicha enfermedad.

Los métodos de diagnóstico y/o de seguimiento descritos en la presente invención también incluyen realizaciones en las que mediante la detección o la determinación de la cantidad de dicho ácido nucleico, dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, dicho anticuerpo y/o dichos linfocitos T es posible evaluar y/o pronosticar el comportamiento metastásico de dicha enfermedad, en donde, preferiblemente, la presencia de dicho ácido nucleico, dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, dicho anticuerpo y/o dichos linfocitos T y/o una cantidad de dicho ácido nucleico, dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, dicho anticuerpo y/o dicho linfocitos T que está aumentada en comparación con un paciente sin dicha enfermedad o sin una metástasis de dicha enfermedad es indicativo de un comportamiento metastásico de dicha enfermedad o de un potencial para un comportamiento metastásico de dicha enfermedad.

En realizaciones particulares, dicha detección o determinación de la cantidad comprende (i) poner en contacto una muestra biológica con un agente que se enlaza específicamente a dicho ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, a dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, a dicho anticuerpo o dicha parte del mismo o a dichos linfocitos T, y (ii) detectar la formación de o determinar la cantidad de un complejo entre el agente y el ácido nucleico o la parte del mismo, el antígeno asociado al tumor o la parte del mismo, el anticuerpo o la parte del mismo, o los linfocitos T. En una realización, la enfermedad se caracteriza por la expresión o expresión anormal de dos o más antígenos diferentes asociados al tumor y una detección o determinación de la cantidad comprende una detección o determinación de la cantidad de dos o más ácidos nucleicos que codifican para dichos dos o más antígenos diferentes asociados al tumor o a partes del mismo, de dos o más antígenos diferentes asociados al tumor o de partes de los mismos, de dos o más anticuerpos que se enlazan a dichos dos o más antígenos diferentes asociados al tumor o a partes del mismo y/o de dos o más linfocitos T específicos para dichos dos o más antígenos diferentes asociados al tumor o partes de los mismos, o complejos de los mismos con las moléculas del CMH. En una realización adicional, la muestra biológica aislada del paciente se compara con una muestra biológica normal comparable.

Los métodos de seguimiento descritos en el presente documento comprenden preferiblemente una detección y/o determinación de la cantidad de uno o más de los parámetros mencionados anteriormente en una primera muestra en un primer instante en el tiempo y en una muestra adicional en un segundo instante en el tiempo, en donde el curso de la enfermedad se determina mediante la comparación de las dos muestras.

Como se describe en el presente documento, la detección de un ácido nucleico o de una parte del mismo, o la determinación de la cantidad de un ácido nucleico o de una parte del mismo puede llevarse a cabo utilizando una sonda de oligo o polinucleótido que se hibrida específicamente con dicho ácido nucleico o dicha parte del mismo, o puede llevarse a cabo mediante la amplificación selectiva de dicho ácido nucleico o dicha parte del mismo, por ejemplo, por medio de amplificación por PCR. En una realización, la sonda de oligo o polinucleótido comprende una secuencia de 6-50, en particular 10-30, 15-30 y 20-30, nucleótidos contiguos de dicho ácido nucleico.

En realizaciones particulares, el antígeno asociado al tumor o la parte del mismo que ha de ser detectado o la cantidad que se va a determinar en los métodos descritos en el presente documento está presente intracelularmente, en la superficie

celular o en un complejo con una molécula del CMH. Como se describe en el presente documento, la detección de un antígeno asociado al tumor o de una parte del mismo, o la determinación de la cantidad de un antígeno asociado al tumor o de una parte del mismo puede llevarse a cabo utilizando un anticuerpo que se enlaza específicamente a dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo.

Como se describe en el presente documento, la detección de un anticuerpo o la determinación de la cantidad de un anticuerpo pueden llevarse a cabo usando una proteína o péptido que se enlaza específicamente a dicho anticuerpo.

La detección o la determinación de la cantidad de linfocitos T que son específicos para un antígeno asociado al tumor o una parte del mismo y/o un complejo del mismo con una molécula del CMH puede llevarse a cabo utilizando una célula que presenta el complejo entre dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo y una molécula del CMH. Los linfocitos T pueden ser adicionalmente detectados mediante la detección de su proliferación, su producción de citoquina, y su actividad citotóxica provocada por la estimulación específica con un complejo de una molécula del CMH y un antígeno asociado al tumor o una parte del mismo. Los linfocitos T también pueden ser detectados con la ayuda de una molécula del CMH recombinante o un complejo de dos o más moléculas del CMH cargado con fragmentos inmunogénicos de uno o más antígenos asociados al tumor.

Un agente que se utiliza para la detección o la determinación de la cantidad en los métodos descritos en la presente invención tal como una sonda de oligo o polinucleótido, un anticuerpo, una proteína o un péptido o una célula está preferiblemente marcado de manera detectable, en particular, por un marcador detectable tal como un marcador radiactivo o un marcador enzimático.

En términos generales, la descripción se refiere a un método para diagnosticar o hacer seguimiento a una enfermedad caracterizada por expresión o expresión anormal de un antígeno asociado al tumor, método que comprende la administración de un anticuerpo que se enlaza a dicho antígeno asociado al tumor o una parte del mismo y que está acoplado a un agente de diagnóstico. El anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal. En otras realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado o un fragmento de un anticuerpo natural.

Los métodos de la invención para diagnosticar o hacer seguimiento a una enfermedad caracterizada por la expresión o expresión anormal de un antígeno asociado al tumor se pueden llevar a cabo con una muestra biológica que contiene o se sospecha que contiene células tumorales diseminadas o células tumorales metastáticas. Tales muestras biológicas incluyen, por ejemplo, sangre, suero, médula ósea, esputo, aspirado bronquial, y/o lavado bronquial.

La presente descripción se refiere además a un ácido nucleico seleccionado de entre el grupo que consiste en (a) un ácido nucleico ácido que comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5, una parte o derivado de los mismos, (b) un ácido nucleico que se hibrida con el ácido nucleico de (a) bajo condiciones rigurosas, (c) un ácido nucleico que es degenerado con respecto al ácido nucleico de (a) o (b), y (d) un ácido nucleico que es complementario al ácido nucleico de (a), (b) o (c). La descripción se refiere además a un ácido nucleico, que codifica para una proteína o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57, una parte o derivado de los mismos.

En un aspecto adicional, la descripción se refiere a una molécula de ácido nucleico recombinante, en particular una molécula de ADN o ARN, que comprende un ácido nucleico descrito en este documento.

La descripción también se refiere a células huésped que contienen una molécula de ácido nucleico o una molécula de ácido nucleico recombinante.

La célula huésped puede comprender un ácido nucleico que codifica para una molécula del CMH. En una realización, la célula huésped expresa endógenamente la molécula del CMH. En una realización adicional, la célula huésped expresa de forma recombinante la molécula del CMH y/o la molécula de ácido nucleico o de ácido nucleico recombinante o una parte de la misma. Preferiblemente, la célula huésped es no proliferativa. En una realización preferida, la célula huésped es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica, un monocito o un macrófago.

En una realización adicional, la presente descripción se refiere a oligonucleótidos que hibridan con un ácido nucleico y que pueden ser utilizados como sondas genéticas o como moléculas "antisentido". Moléculas de ácido nucleico en la forma de cebadores oligonucleótidos o sondas competentes, que hibridan con un ácido nucleico o partes del mismo, se pueden usar para encontrar ácidos nucleicos que son homólogos a dicho ácido nucleico, por ejemplo, mediante amplificación por PCR, hibridaciones tipo Southern y Northern. La hibridación puede llevarse a cabo en condiciones de baja rigurosidad, más preferiblemente bajo condiciones de rigurosidad media y lo más preferiblemente bajo condiciones de alta rigurosidad.

- 5 En un aspecto adicional, la descripción se refiere a una proteína o péptido que es codificado por un ácido nucleico seleccionado de entre el grupo que consiste en (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5, una parte o derivado del mismo, (b) un ácido nucleico que se hibrida con el ácido nucleico de (a) bajo condiciones rigurosas, (c) un ácido nucleico que es degenerado con respecto al ácido nucleico de (a) o (b), y (d) un ácido nucleico ácido que es complementario al ácido nucleico de (a), (b) o (c). En una realización preferida, la descripción se refiere a una proteína o péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57, una parte o derivado de las mismas.
- 10 En un aspecto adicional, la descripción se refiere a un fragmento inmunogénico de un antígeno asociado al tumor. Dicho fragmento se enlaza preferiblemente a una molécula del CMH o un anticuerpo, preferiblemente a un receptor HLA humano o un anticuerpo humano. De acuerdo con la invención, un fragmento comprende preferiblemente una secuencia de al menos 6, en particular al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 15, al menos 20, al menos 30 o al menos 50 aminoácidos.
- 15 En este aspecto, la descripción se refiere, en particular, a un péptido que tiene o comprende una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57 del listado de secuencias, una parte o derivado de los mismos.
- 20 En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un agente que se enlaza a un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención o a una parte del mismo. En una realización preferida, el agente es una proteína o péptido, en particular un anticuerpo, un receptor de células T o una molécula del CMH. En otras realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, quimérico, o humanizado, un anticuerpo producido mediante técnicas combinatorias, o un fragmento de un anticuerpo. En una forma de realización preferida, la descripción se refiere a un anticuerpo que se enlaza selectivamente a un complejo de (i) un antígeno asociado al tumor o una parte del mismo y (ii) una molécula del CMH a la que se enlaza dicho antígeno asociado al tumor o dicha parte del mismo, con dicho anticuerpo no unido a (i) o (ii) solo.
- 25 En particular, la presente descripción se refiere a tal agente, en particular un anticuerpo, que se enlaza específicamente a un péptido que tiene o comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57 del listado de secuencias, una parte o derivado de los mismos.
- 30 Tal como se utiliza aquí, el término "enlazamiento" preferiblemente se refiere a un enlazamiento específico. "Enlazamiento específico" significa que un agente tal como un anticuerpo se enlaza más fuertemente a un objetivo tal como un epítipo para el que es específico en comparación con el enlazamiento con otro objetivo. Un agente se enlaza más fuertemente a un primer objetivo en comparación con un segundo objetivo si se enlaza al primer objetivo con una constante de disociación (K_D) que es menor que la constante de disociación para el segundo objetivo. Preferiblemente, la constante de disociación (K_D) para el objetivo al cual se enlaza específicamente el agente es más de 10 veces, preferiblemente más de 20 veces,
- 35 más preferiblemente más de 50 veces, incluso más preferiblemente más de 100 veces, 200 veces, 500 veces o 1.000 veces menor que la constante de disociación (K_D) para el objetivo al cual el agente no se enlaza específicamente.
- 40 Dichos anticuerpos específicos pueden, por ejemplo, ser obtenidos mediante inmunización usando los péptidos antes mencionados.
- 45 La descripción se refiere además a un conjugado entre un agente descrito en la presente invención que se enlaza a un antígeno asociado al tumor o a una parte del mismo, o un anticuerpo y un agente de diagnóstico. En una realización, el agente de diagnóstico es una toxina.
- 50 En un aspecto adicional, la descripción se refiere a un kit para detectar la expresión o la expresión anormal de un antígeno asociado al tumor identificado de acuerdo con la invención, cuyo kit comprende agentes para la detección o la determinación de la cantidad (i) del ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor o de una parte del mismo y/o (ii) del antígeno asociado al tumor o de una parte del mismo. En una realización, los agentes para la detección del ácido nucleico o la parte del mismo son moléculas de ácido nucleico para la amplificación selectiva de dicho ácido nucleico, que comprenden, en particular, una secuencia de 6-50, en particular, 10-30, 15-30 y 20-30 nucleótidos contiguos de dicho ácido nucleico.
- 55 La invención, se refiere en particular a lo siguiente:
- Un método para diagnosticar o hacer seguimiento a una enfermedad cancerosa caracterizada por un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, método que comprende detectar o determinar la cantidad
- 60 (i) de un ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor, y/o
(ii) del antígeno asociado al tumor,

en una muestra biológica, con dicho antígeno asociado al tumor que tiene una secuencia codificada por un ácido nucleico que es seleccionado del grupo que consiste de:

- 5 (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, y
(b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),

en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos.

- 10 En una realización de la invención, dicho seguimiento de dicha enfermedad comprende la determinación de regresión, el curso o aparición de dicha enfermedad en una muestra de un paciente que ha manifestado la enfermedad o que se sospecha que puede padecer dicha enfermedad.

- 15 La presente invención se refiere además a un anticuerpo que se enlaza específicamente a una proteína o polipéptido, dicha proteína o polipéptido siendo codificado por un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, en donde el anticuerpo está acoplado a un agente de diagnóstico, para uso en un método de diagnóstico o seguimiento de una enfermedad cancerosa que se caracteriza por un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, cuyo método comprende administrar dicho anticuerpo, dicho antígeno asociado al tumor que tiene una secuencia codificada por un ácido nucleico que se selecciona del grupo que consiste de:

- 20 (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5,
(b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),

- 25 en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos.

En una realización de la invención, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, quimérico o humanizado, o es un fragmento de un anticuerpo, dicho fragmento se enlaza específicamente a la proteína codificada por un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5.

- 30 En otra realización de la invención, dicha proteína o polipéptido o dicho antígeno asociado al tumor comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57.

- 35 Además, la presente invención se refiere al uso de un kit para el diagnóstico de una enfermedad cancerosa en una muestra obtenida de un paciente, dicha enfermedad cancerosa estando caracterizada por un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, cuyo kit comprende agentes para detectar o determinar la cantidad

- 40 (i) de un ácido nucleico que codifica el antígeno asociado al tumor, y/o
(ii) del antígeno asociado al tumor,

dicho antígeno asociado al tumor teniendo una secuencia codificada por un ácido nucleico que se selecciona del grupo que consiste de:

- 45 (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, y
(b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),

- 50 en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos y en donde dicho agente para detectar o determinar la cantidad de dicho ácido nucleico es una sonda o cebador oligo o polinucleótido que comprende una secuencia de 10-30 nucleótidos contiguos de dicho ácido nucleico, y en donde dicho agente para detectar o determinar la cantidad de dicho antígeno asociado al tumor es un anticuerpo que se enlaza específicamente al antígeno asociado al tumor.

Descripción detallada de la invención

- 55 Como se utiliza en la presente invención, se puede utilizar una "referencia", tal como una muestra de referencia o un organismo de referencia, para correlacionar y comparar los resultados obtenidos en los métodos descritos en la presente invención a partir de una muestra de prueba o de un organismo de prueba, es decir, un paciente. Normalmente, el organismo de referencia es un organismo sano, en particular un organismo que no padece cáncer.

- 60 Un "valor de referencia" se puede determinar empíricamente a partir de una referencia midiendo una cantidad suficientemente grande de referencias. Preferiblemente, el valor de referencia se determina midiendo por lo menos 2,

preferiblemente por lo menos 3, preferiblemente por lo menos 5, preferiblemente por lo menos 8, preferiblemente por lo menos 12, preferiblemente por lo menos 20, preferiblemente por lo menos 30, preferiblemente por lo menos 50 o preferiblemente por lo menos 100 referencias.

Como se usa aquí, "derivado" de un ácido nucleico significa que una o múltiples sustituciones, supresiones y/o adiciones tal como por lo menos 2, por lo menos 4, o por lo menos 6 y preferiblemente hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 10, hasta 15, o hasta 20 nucleótidos están presentes en dicho ácido nucleico. Además, el término "derivado" comprende también una formación de un derivado químico de un ácido nucleico o una base nucleotídica, en el azúcar o en el fosfato. El término "derivado" también comprende ácidos nucleicos que contienen nucleótidos y análogos de nucleótidos que no se dan de forma natural.

Como se usa aquí, un ácido nucleico es preferiblemente un ácido desoxirribonucleico (ADN) o un ácido ribonucleico (ARN). Los ácidos nucleicos comprenden de acuerdo con la invención moléculas de ADN genómico, ADNc, ARNm producidas de forma recombinante y sintetizadas químicamente. Un ácido nucleico puede estar presente como una molécula monocatenaria o bicatenaria y lineal o cerradas covalentemente en forma circular.

Tal como se utiliza aquí, el término "ARN" significa una molécula que comprende por lo menos un residuo ribonucleotídico. Por "ribonucleotídico" se entiende un nucleótido con un grupo hidroxilo en la posición 2' de una fracción beta-D-ribo-furanosa. El término incluye ARN bicatenario, ARN monocatenario, ARN aislado, tal como ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de forma recombinante, así como ARN alterado que difiere del ARN que se da de forma natural por la adición, supresión, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Estas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como en el(los) extremo(s) de un ARN o internamente, por ejemplo en uno o más nucleótidos del ARN. Los nucleótidos en las moléculas de ARN también pueden comprender nucleótidos no estándar, tales como nucleótidos que no se dan de forma natural o nucleótidos o desoxinucleótidos sintetizados químicamente. Estos ARN alterados pueden denominarse como análogos o análogos de ARN que se dan de forma natural.

Los ácidos nucleicos descritos aquí preferiblemente han sido aislados. El término "ácido nucleico aislado" significa que el ácido nucleico fue (i) amplificado *in vitro*, por ejemplo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), (ii) producido de forma recombinante mediante clonación, (iii) purificado, por ejemplo mediante escisión y fraccionamiento electroforético en gel, o (iv) sintetizado, por ejemplo mediante síntesis química. Un ácido nucleico aislado es un ácido nucleico que está disponible para su manipulación mediante técnicas de ADN recombinante.

Un ácido nucleico es "complementario" de otro ácido nucleico si las dos secuencias son capaces de hibridar y de formar un dúplex estable entre sí, y en donde la hibridación se realiza preferiblemente bajo unas condiciones que permiten la hibridación específica entre polinucleótidos (condiciones rigurosas). Las condiciones rigurosas se describen, por ejemplo, en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Editores, 2a Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989 o Current Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel et al., Editores, John Wiley & Sons, Inc., New York y se refieren, por ejemplo, a una hibridación a 65°C en un regulador de hibridación (3,5 x SSC, Ficoll al 0,02%, polivinilpirrolidona al 0,02%, albúmina de suero bovino al 0,02%, NaH₂PO₄ 2,5 mM (pH 7), SDS al 0,5%, EDTA 2 mM). SSC es cloruro de sodio 0,15 M / citrato de sodio 0,15 M, pH 7. Después de la hibridación, se lava la membrana a la que se ha transferido el ADN, por ejemplo, en 2 x SSC a temperatura ambiente y después en 0,1 - 0,5 x SSC/0,1 x SDS a temperaturas de hasta 68°C.

Los ácidos nucleicos complementarios tienen por lo menos un 40%, en particular por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% y preferiblemente por lo menos un 95%, por lo menos un 98% o por lo menos un 99% de nucleótidos idénticos.

Con el término "porcentaje de identidad" pretende indicar un porcentaje de nucleótidos o de residuos de aminoácidos que son idénticos entre las dos secuencias que se van a comparar, obtenido después de la mejor alineación, siendo este porcentaje puramente estadístico y las diferencias entre las dos secuencias siendo distribuidas en forma aleatoria y en toda su longitud. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos se realizan convencionalmente comparando estas secuencias después de haberlas alineado de forma óptima, siendo dicha comparación llevada a cabo por segmento o por "ventana de comparación" con el fin de identificar y comparar las regiones locales con similitud de la secuencia. El alineamiento óptimo de las secuencias para comparación se puede producir, además de manualmente, mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, 1981, Ads. App. Math. 2, 482, mediante el algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48, 443, mediante el método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman, 1988, Proc. Natl Acad. Sci. USA 85, 2444, o mediante programas de ordenador que utilizan estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST P, BLAST N y TFASTA en Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.).

El porcentaje de identidad se calcula determinando la cantidad de posiciones idénticas entre las dos secuencias que se comparan, dividiendo este número por el número de posiciones comparadas y multiplicando por 100 el resultado obtenido de forma que se obtiene el porcentaje de identidad entre estas dos secuencias.

Los ácidos nucleicos que codifican para los antígenos asociados a tumores pueden estar presentes solos o en combinación con otros ácidos nucleicos, en particular con ácidos nucleicos heterólogos. En las formas de realización preferidas, un ácido nucleico se enlaza funcionalmente a secuencias de control de expresión o a secuencias reguladoras que pueden ser homólogas o heterólogas en relación con dicho ácido nucleico. Una secuencia de codificación y una secuencia reguladora están "funcionalmente" unidas entre sí están covalentemente enlazadas entre sí de tal forma que la expresión o transcripción de dicha secuencia de codificación está bajo el control o bajo la influencia de dicha secuencia reguladora. Si la secuencia de codificación se debe traducir en una proteína funcional, entonces, con una secuencia reguladora unida funcionalmente a dicha secuencia de codificación, la inducción de dicha secuencia reguladora da lugar a la transcripción de dicha secuencia de codificación, sin provocar un cambio de marco en la secuencia de codificación o sin que dicha secuencia de codificación pueda ser traducida en la proteína o péptido deseado.

Como se utiliza aquí, el término "secuencia de control de la expresión" o "secuencia reguladora" comprende promotores, potenciadores y otros elementos de control que regulan la expresión de un gen. En las formas de realización particulares, las secuencias de control de la expresión se pueden regular. La estructura exacta de las secuencias reguladoras puede variar en función de la especie o del tipo de célula, pero normalmente comprende secuencias 5' no transcritas y 5' no traducidas que están implicadas en el inicio de la transcripción y de la traducción, respectivamente, tal como la caja TATA, la secuencia protectora, la secuencia CAAT, y similares. Más específicamente, las secuencias reguladoras 5' no transcritas comprenden una región promotora que incluye una secuencia promotora para el control transcripcional del gen unido funcionalmente. Las secuencias reguladoras también pueden comprender secuencias potenciadoras o secuencias activadoras en dirección 5'.

Ácidos nucleicos, como se utiliza aquí, significan tanto ADN como ARN recombinante. El ARN recombinante se puede preparar mediante una transcripción *in vitro* de una plantilla de ADN. Además, se puede modificar mediante secuencias de estabilización, de protección y poliadenilación antes de su aplicación.

De acuerdo con la invención, el término "célula huésped" se refiere a cualquier célula que pueda ser transformada o transfectada con un ácido nucleico exógeno. El término "células huésped" comprende de acuerdo con la invención células procariotas (por ejemplo, *E. coli*) o eucariotas (por ejemplo, células dendríticas, células B, células CHO, células COS, células K562, células de levadura y células de insecto). Se da particular preferencia a células de mamífero tales como las células de humanos, ratones, hámsteres, cerdos, cabras, primates. Las células pueden derivarse de una multiplicidad de tipos de tejidos y comprenden células primarias y líneas celulares. Los ejemplos específicos comprenden queratinocitos, células de sangre periférica, células madre de la médula ósea y células madre embrionarias. En otras formas de realización, la célula huésped es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica, un monocito o un macrófago. Un ácido nucleico puede estar presente en la célula huésped en la forma de una sola copia o de dos o más copias y, en una forma de realización, se expresa en la célula huésped.

El término "expresión" se utiliza en su significado más general y comprende la producción de ARN o de ARN y proteína. También comprende la expresión parcial de ácidos nucleicos. Además, la expresión se puede llevar a cabo de forma transitoria o estable. Los sistemas de expresión preferidos en células de mamíferos comprenden pcADN3.1 y pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), que contiene un marcador seleccionable, tal como un gen que imparte resistencia a G418 (y, de esta forma, permite que se seleccionen las líneas celulares transfectadas en forma estable) y las secuencias potenciadoras-promotoras de citomegalovirus (CMV).

La divulgación también comprende kits para la amplificación de un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor. Tales kits comprenden, por ejemplo, un par de cebadores de amplificación que hibridan con el ácido nucleico que codifica el antígeno asociado al tumor. Los cebadores comprenden preferiblemente una secuencia de 6-50, en particular de 10-30, de 15-30 y de 20-30 nucleótidos contiguos del ácido nucleico y que no se superponen, para evitar la formación de dímeros del cebador. Uno de los cebadores se hibridará con una hebra del ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor, y el otro cebador hibridará con la hebra complementaria en una disposición que permite la amplificación del ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor.

En una forma de realización, un oligonucleótido descrito aquí puede consistir de ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos o una combinación de los mismos, con el extremo 5' de un nucleótido y el extremo 3' de otro nucleótido unidos entre sí mediante un enlace fosfodiéster. Estos oligonucleótidos se pueden sintetizar de forma convencional o se pueden producir de forma recombinante.

En formas de realización preferidas, un oligonucleótido es un oligonucleótido “modificado”. Aquí, el oligonucleótido puede ser modificado de muchas formas distintas, sin afectar su capacidad de enlazamiento con su objetivo, a fin de aumentar, por ejemplo, su estabilidad o su eficacia terapéutica. El término “oligonucleótido modificado” significa un oligonucleótido en el que (i) por lo menos dos de sus nucleótidos están unidos entre sí mediante un enlace sintético entre nucleósidos (es decir, un enlace entre nucleósidos que no es un enlace fosfodiéster) y/o (ii) un grupo químico que normalmente no se encuentra en ácidos nucleicos, se enlaza covalentemente al oligonucleótido. Los enlaces preferidos entre nucleósidos son fosforotioatos, fosfonatos de alquilo, fosforoditioatos, ésteres de fosfato, fosfonotioatos de alquilo, fosforamidatos, carbamatos, carbonatos, triésteres de fosfato, acetamidatos, carboximetil ésteres y péptidos.

El término “oligonucleótido modificado” también comprende oligonucleótidos que tienen una base y/o un azúcar modificados covalentemente. Los “oligonucleótidos modificados” comprenden, por ejemplo, oligonucleótidos con residuos de azúcar que están covalentemente unidos a grupos orgánicos de bajo peso molecular diferentes de un grupo hidroxilo en la posición 3' y a un grupo fosfato en la posición 5'. Los oligonucleótidos modificados pueden comprender, por ejemplo, un residuo de ribosa 2'-O-alquilado u otro azúcar en lugar de la ribosa, tal como arabinosa.

Debe entenderse que todas las formas de realización descritas anteriormente con respecto a los oligonucleótidos también se aplican a los polinucleótidos.

El término “péptido” comprende oligo y polipéptidos y se refiere a sustancias que comprenden dos o más, preferiblemente 3 o más, preferiblemente 4 o más, preferiblemente 6 o más, preferiblemente 8 o más, preferiblemente 10 o más, preferiblemente 13 o más, preferiblemente 16 o más, preferiblemente 21 o más y preferiblemente hasta 8, 10, 20, 30, 40 o 50, en particular 100 aminoácidos unidos en forma covalente mediante enlaces peptídicos. El término “proteína” se refiere a péptidos grandes, preferiblemente a péptidos con más de 100 residuos de aminoácidos, pero en general los términos “péptidos” y “proteínas” son sinónimos y se utilizan en la presente invención de forma intercambiable.

Preferiblemente, las proteínas y los péptidos descritos aquí han sido aislados. Los términos “proteína aislada” o “péptido aislado” significan que la proteína o el péptido han sido separados de su ambiente natural. Una proteína o un péptido aislado pueden estar en un estado esencialmente purificado. El término “esencialmente purificado” significa que la proteína o el péptido están presentes esencialmente libres de otras sustancias con las que están asociados de forma natural o *in vivo*.

Tales proteínas y péptidos se pueden utilizar, por ejemplo, en la producción de anticuerpos y en un ensayo inmunológico o de diagnóstico o como agentes terapéuticos. Las proteínas y los péptidos descritos de acuerdo con la invención se pueden aislar a partir de muestras biológicas tales como tejidos o homogeneizados celulares y también se puede expresar de forma recombinante en múltiples sistemas de expresión procariotas o eucariotas.

Como se utiliza aquí, “derivados” de una proteína o péptido o de una secuencia de aminoácidos comprenden variantes de inserción de aminoácidos, variantes de supresión de aminoácidos y/o variantes de sustitución de aminoácidos.

Las variantes de inserción de aminoácidos comprenden fusiones del terminal amino y/o carboxilo y también inserciones de uno o dos o más aminoácidos en una secuencia particular de aminoácidos. En el caso de las variantes de secuencia de aminoácidos que tienen una inserción, se insertan uno o más residuos de aminoácidos en un sitio determinado de una secuencia de aminoácidos, aunque también es posible una inserción aleatoria con un cribado adecuado del producto resultante. Las variantes de supresión de aminoácidos se caracterizan por la eliminación de uno o más aminoácidos de la secuencia. Las variantes de sustitución de aminoácidos se caracterizan por la remoción de por lo menos un residuo en la secuencia y la inserción de otro residuo en su lugar. Se da preferencia a las modificaciones en posiciones en la secuencia de aminoácidos que no se conservan entre las proteínas o péptidos homólogos y/o para reemplazar aminoácidos por otros que tienen propiedades similares tales como hidrofobicidad, hidrofilicidad, electronegatividad, volumen de la cadena lateral y similares (sustitución conservadora). Las sustituciones conservadoras, por ejemplo, se refieren al intercambio de un aminoácido por otro aminoácido detallado a continuación en el mismo grupo que el aminoácido que se va a sustituir:

1. residuos alifáticos pequeños, no polares o ligeramente polares: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. residuos cargados negativamente y sus amidas: Asn, Asp, Glu, Gln
3. residuos cargados positivamente: His, Arg, Lys
4. residuos alifáticos grandes no polares: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
5. residuos aromáticos grandes: Phe, Tyr, Trp.

Debido a su parte particular en la arquitectura de la proteína, tres residuos se muestran entre paréntesis. Gly es el único residuo sin una cadena lateral y, por consiguiente, proporciona flexibilidad a la cadena. Pro tiene una geometría inusual que restringe mucho la cadena. Cys puede formar un puente disulfuro.

Las variantes de aminoácido descritas anteriormente se pueden preparar fácilmente con la ayuda de técnicas de síntesis de péptidos conocidas como, por ejemplo, mediante síntesis en fase sólida (Merrifield, 1964) y métodos similares o mediante manipulación del ADN recombinante. La manipulación de secuencias de ADN para la preparación de proteínas y péptidos que tienen sustituciones, inserciones o supresiones se describe en detalle, por ejemplo, en Sambrook et al. (1989).

Como se utiliza aquí, los “derivados” de proteínas y péptidos también comprenden sustituciones, supresiones y/o adiciones simples o múltiples de cualquiera de las moléculas asociadas con la proteína o el péptido, tales como hidratos de carbono, lípidos y/o proteínas o péptidos. El término “derivado” se extiende también a todos los equivalentes químicos funcionales de dichas proteínas y péptidos.

Una parte o fragmento de un antígeno asociado al tumor tiene preferiblemente una propiedad funcional de la proteína o péptido del que se ha derivado. Tales propiedades funcionales comprenden la interacción con anticuerpos, la interacción con otros péptidos o proteínas, el enlazamiento selectivo de ácidos nucleicos y una actividad enzimática. Una propiedad especial es la capacidad para formar un complejo con moléculas del CMH y, cuando proceda, generar una respuesta inmunitaria, preferiblemente mediante la estimulación de células T cooperadoras o citotóxicas. Una parte o fragmento de un antígeno asociado al tumor de la invención comprende preferiblemente una secuencia de por lo menos 6, en particular de por lo menos 8, por lo menos 10, por lo menos 12, por lo menos 15, por lo menos 20, por lo menos 30 o por lo menos 50, aminoácidos consecutivos del antígeno asociado al tumor. Una parte o fragmento de un antígeno asociado al tumor comprende preferiblemente una secuencia de hasta 8, en particular de hasta 10, de hasta 12, de hasta 15, de hasta 20, de hasta 30 o de hasta 55 aminoácidos consecutivos del antígeno asociado al tumor. Una parte o un fragmento de un antígeno asociado al tumor es preferiblemente una parte del antígeno asociada al tumor que corresponde a la porción no transmembrana, en particular la porción extracelular del antígeno, o está compuesta de la misma.

Una parte o un fragmento de un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor se refiere a la parte del ácido nucleico, que codifica por lo menos al antígeno asociado al tumor y/o para una parte o fragmento de dicho antígeno asociado al tumor, tal como se define más arriba. Una parte o fragmento de un ácido nucleico que codifica para un antígeno asociado al tumor es preferiblemente la parte del ácido nucleico que se corresponde con el marco abierto de lectura.

Los antisueros que contienen anticuerpos específicos que se enlazan específicamente a la proteína objetivo se pueden preparar mediante varios procedimientos estándares; véase, por ejemplo, “Monoclonal Antibodies: A Practical Approach” por Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; “Antibodies: A Laboratory Manual” por Ed Harlow, David Lane, ISBN: 0879693142 y “Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO” por Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN 0879695447. Por lo tanto, también es posible generar anticuerpos afines y específicos que reconocen proteínas complejas de la membrana en su forma nativa (Azorsa et al., J. Immunol. Methods 229: 35-48, 1999; Anderson et al., J. Immunol. 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, J. Immunol. Methods 234: 107-116, 2000). Esto es especialmente relevante para la preparación de los anticuerpos que se utilizan terapéuticamente, pero también para muchas aplicaciones de diagnóstico. En este sentido, es posible inmunizar con toda la proteína, con secuencias extracelulares parciales así como con células que expresan la molécula objetivo en la forma fisiológicamente plegada.

Los anticuerpos monoclonales se prepararan tradicionalmente utilizando la tecnología del hibridoma. (Para detalles técnicos véase: “Monoclonal Antibodies: A Practical Approach” por Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; “Antibodies: A Laboratory Manual” por Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142; “Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO” por Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447).

Se sabe que sólo una pequeña parte de una molécula del anticuerpo, el paratopo, está implicado en el enlazamiento del anticuerpo a su epítipo (cotejar con Clark, WB. (1986), The Experimental Foundations of Modern Immunology, Wiley Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), Essential Immunology, 7ª Edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Las regiones pFc' y Fc son, por ejemplo, efectoras de la cascada del complemento pero no están implicadas en el enlazamiento del antígeno. Un anticuerpo del que se ha removido enzimáticamente la región pFc' o que ha sido producido sin la región pFc', denominada fragmento F(ab')₂, es portador de ambos sitios de enlazamiento del antígeno de un anticuerpo completo. De modo similar, un anticuerpo del que se ha removido enzimáticamente la región Fc o que ha sido producido sin la región Fc, denominada fragmento Fab, es portador de un sitio de enlazamiento del antígeno de una molécula de anticuerpo intacta. Además, los fragmentos Fab consisten en una cadena ligera enlazada en forma covalente de un anticuerpo y parte de la cadena pesada de dicho anticuerpo, denominada Fd. Los fragmentos de Fd son los determinantes principales de la especificidad del anticuerpo (un solo fragmento Fd puede asociarse con hasta diez cadenas ligeras diferentes, sin alterar la especificidad del anticuerpo) y los fragmentos Fd, cuando se aíslan, retienen la capacidad de enlazamiento a un epítipo.

Situadas en la parte de enlazamiento del antígeno de un anticuerpo están las regiones determinantes de complementariedad (CDR) que interactúan directamente con el epítipo del antígeno y las regiones marco (FR) que mantienen la estructura terciaria del paratopo. Tanto el fragmento Fd de la cadena pesada como el de la cadena ligera de la inmunoglobulina IgG contienen cuatro regiones marco (FR1 a F4) que están separadas en cada caso por tres regiones

determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3). Las regiones CDR, y en especial, las regiones CDR3 y, aún más particularmente, las regiones CDR3 de la cadena pesada son responsables en gran medida por la especificidad del anticuerpo.

- 5 Es sabido que las regiones no CDR de un anticuerpo de mamífero se pueden reemplazar por regiones similares de anticuerpos con la misma o diferente especificidad, reteniendo la especificidad por el epítipo del anticuerpo original. Esto hace posible el desarrollo de anticuerpos "humanizados" en los que las CDR no humanas se enlazan covalentemente a regiones FR y/o Fc/pFc' humanas para producir un anticuerpo funcional.
- 10 Como otro ejemplo, el documento WO 92/04381 describe la producción y el uso de anticuerpos RSV murinos humanizados en los que por lo menos parte de las regiones FR de murino han sido reemplazadas con regiones FR de origen humano. Los anticuerpos de este tipo, incluyendo fragmentos de anticuerpos intactos con capacidad de enlazamiento al antígeno, son denominados a menudo anticuerpos "quiméricos".
- 15 El término "anticuerpo" también incluye fragmentos F(ab')₂, Fab, Fv y Fd de anticuerpos, anticuerpos quiméricos, en los que las regiones Fc y/o FR y/o CDR1 y/o CDR2 y/o CDR3 de cadena ligera han sido reemplazadas por secuencias homólogas humanas o no humanas, anticuerpos quiméricos con fragmentos F(ab')₂ en los que las regiones FR y/o CDR1 y/o CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera han sido reemplazadas por secuencias homólogas humanas o no humanas, anticuerpos quiméricos con el fragmento Fab en los que las regiones FR y/o CDR1 y/o CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera han sido reemplazadas por secuencias homólogas humanas o no humanas, y anticuerpos quiméricos con el fragmento Fd en los que las regiones FR y/o CDR1 y/o CDR2 han sido reemplazadas por secuencias homólogas humanas o no humanas. El término "anticuerpo" también comprende anticuerpos de "cadena sencilla".
- 20
- 25 La divulgación también se refiere a proteínas y péptidos que se enlazan específicamente a antígenos asociados a tumores. Las sustancias de enlazamiento también se pueden proporcionar, por ejemplo, mediante bibliotecas de péptidos degenerados que se pueden preparar simplemente en una solución en una forma inmovilizada o mediante bibliotecas de despliegue en fagos. También es posible preparar bibliotecas combinatorias de péptidos con uno o más aminoácidos. También se pueden preparar bibliotecas de peptoides y de residuos sintéticos no peptídicos.
- 30 Los anticuerpos también se pueden acoplar a sustancias de diagnóstico específicas para que muestren las células y los tejidos que expresan los antígenos asociados al tumor. También se pueden acoplar a sustancias terapéuticas útiles.
- 35 Las sustancias de diagnóstico incluyen cualquiera de los marcadores que se utilizan para: (i) proporcionar una señal detectable; (ii) interactuar con un segundo marcador para modificar la señal detectable proporcionada por el primero o el segundo marcador, por ejemplo, FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia); (iii) afectar la movilidad, por ejemplo, la movilidad electrofórica, mediante carga, hidrofobicidad, forma, u otros parámetros físicos; o (iv) proporcionar una fracción de captura, por ejemplo, de afinidad, anticuerpo/antígeno, o formación de complejos iónicos. Los marcadores adecuados son estructuras tales como marcadores fluorescentes, marcadores luminiscentes, marcadores cromóforos, marcadores radioisotópicos, marcadores isotópicos, preferiblemente marcadores isotópicos estables, marcadores isobáricos, marcadores enzimáticos, marcadores de partículas, en particular marcadores de partículas metálicas, marcadores de partículas magnéticas, marcadores de partículas poliméricas, moléculas orgánicas pequeñas como la biotina, ligandos de receptores o de moléculas de enlazamiento tales como proteínas de adhesión celular o lecitinas, secuencias de marcadores que comprenden ácidos nucleicos y/o residuos de aminoácidos que se pueden detectar mediante el uso de agentes de enlazamiento, etc. Las sustancias de diagnóstico comprenden, en una forma no limitante, sulfato de bario, ácido iocetámico, ácido iopanico, ipodato de calcio, diatrizoato de sodio, diatrizoato de meglumina, metrizamida, tiopanoato de sodio y de radiodiagnóstico, que incluyen los emisores de positrones tales como flúor 18 y carbono 11, emisores gamma tales como el yodo 123, tecnecio 99m, yodo 131 e indio 111, nucleidos para resonancia magnética nuclear, tales como flúor y gadolinio.
- 40
- 45
- 50 El término "complejo mayor de histocompatibilidad" o "CMH" como se utiliza aquí se refiere a un complejo de genes presentes en todos los vertebrados. Las proteínas o moléculas del CMH están implicadas en la señalización entre los linfocitos y las células presentadoras de antígeno en las reacciones inmunitarias normales mediante el enlazamiento de péptidos y presentándolas para el reconocimiento por parte de los receptores de las células T (RCT). Las moléculas del CMH enlazan péptidos en un compartimento de procesamiento intracelular y presentan estos péptidos en la superficie de las células que presentan un antígeno para el reconocimiento por parte de las células T. La región del CMH humano también denominada HLA está situada en el cromosoma 6 e incluye la región de clase I y de clase II. En una forma de realización preferida de todos los aspectos de la invención, una molécula del CMH es una molécula de HLA.
- 55
- 60 "Reducir" o "inhibir" tal como se utiliza en la presente invención significa la capacidad de provocar una disminución total, preferiblemente del 20% o superior, más preferiblemente del 50% o superior, y aún más preferiblemente del 75% o superior, en el nivel, por ejemplo, en el nivel de proteínas o de ARNm en comparación con una muestra de referencia (por ejemplo,

una muestra no tratada con ARNpi). Esta reducción o inhibición de la expresión de ARN o de proteína puede ocurrir a través de la escisión o degradación del ARNm objetivo. Los ensayos para la expresión de proteína o la expresión de ácido nucleico son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ensayos ELISA, análisis de transferencia tipo Western para la expresión de proteínas, y de transferencia tipo Northern o ensayos de protección frente a la ARNasa para el ARN.

El término "paciente" significa un ser humano, un primate no humano u otro animal, en particular un mamífero tal como una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra, un perro, un gato o un roedor tal como un ratón y una rata. En una forma de realización particularmente preferida, el paciente es un ser humano.

"Expresión anormal" significa que la expresión está alterada, preferiblemente aumentada, en comparación con el estado en un individuo sano.

El término "aumento" o "cantidad aumentada" se refiere preferiblemente a un aumento de por lo menos el 10%, en particular de por lo menos el 20%, de por lo menos el 50% o de por lo menos el 100%. La cantidad de una sustancia también aumenta en una muestra de prueba, tal como en una muestra biológica, en comparación con una muestra de referencia si es detectable en la muestra de prueba pero está ausente o no es detectable en la muestra de referencia.

El término "enfermedad" se refiere a cualquier estado patológico en el que los antígenos asociados al tumor se expresan o se expresan en forma anómala. "Expresión anómala" significa de acuerdo con la invención que la expresión está alterada, preferiblemente aumentada, en comparación con el estado en un individuo sano. Un aumento de la expresión se refiere a un aumento de por lo menos el 10%, en particular por lo menos del 20%, por lo menos del 50% o por lo menos del 100%. En una forma de realización, el antígeno asociado al tumor se expresa sólo en el tejido de un individuo enfermo, mientras que la expresión en un individuo sano está reprimida. Un ejemplo de esta enfermedad es el cáncer, en donde el término "cáncer", de acuerdo con la invención, comprende leucemias, seminomas, melanomas, teratomas, linfomas, neuroblastomas, gliomas, cáncer rectal, cáncer del endometrio, cáncer de riñón, cáncer adrenal, cáncer de tiroides, cáncer de células sanguíneas, cáncer de piel, cáncer cerebral, cáncer cervical, cáncer intestinal, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, cáncer de nódulos linfáticos, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de oído, nariz y garganta (ONG), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de ovario y cáncer de pulmón y sus metástasis. Los ejemplos de los mismos son carcinomas de pulmón, carcinomas de mama, carcinomas de próstata, carcinomas de colon, carcinomas de células renales, carcinomas cervicales, o metástasis de los tipos de cáncer o tumores descritos anteriormente. El término cáncer de acuerdo con la invención también comprende metástasis del cáncer.

Por "tumor" se entiende un grupo anómalo de células o tejidos que crece mediante una proliferación celular rápida e incontrolada y continúa creciendo después de que los estímulos que iniciaron el crecimiento hayan cesado. Los tumores presentan una falta parcial o completa de organización estructural y de coordinación funcional con el tejido normal, y normalmente forman una masa de tejido distinta, que puede ser tanto benigna como maligna.

Por "metástasis" se entiende la propagación de las células cancerosas desde su lugar original a otra parte del cuerpo. La formación de metástasis es un proceso muy complejo y depende del desprendimiento de células malignas del tumor primario, invasión de la matriz extracelular, penetración de las membranas basales del endotelio para penetrar en la cavidad y en los vasos del cuerpo, y después, tras haber sido transportadas por la sangre, se infiltran en los órganos objetivo. Finalmente, el crecimiento de un nuevo tumor en el lugar objetivo depende de la angiogénesis. Frecuentemente, la metástasis del tumor ocurre incluso después de la extracción del tumor primario ya que las células o componentes tumorales pueden permanecer y desarrollar un potencial metastásico. En una forma de realización, el término "metástasis" de acuerdo con la invención se refiere a "metástasis distante" que se refiere a una metástasis que está alejada del tumor primario y del sistema de nódulos linfáticos de la zona.

De acuerdo con la invención, una muestra biológica puede ser una muestra de tejido, que incluye fluidos corporales, y/o una muestra celular y se puede obtener de forma convencional tal como mediante una biopsia del tejido, que incluye una biopsia por punción, y mediante la extracción de sangre, aspirado bronquial, esputo, orina, heces u otros fluidos corporales. De acuerdo con la invención, el término "muestra biológica" también incluye fracciones de muestras biológicas.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento descritos en este documento también pueden usarse para inmunización o vacunación para tratar terapéuticamente o prevenir una enfermedad descrita en este documento. Tal como se utiliza aquí, los términos "inmunización" o "vacunación" se refieren preferiblemente a un incremento en o activación de una respuesta inmune a un antígeno. Es posible utilizar modelos animales para analizar un efecto inmunizante sobre el cáncer mediante el uso de un antígeno asociado al tumor o un ácido nucleico que lo codifica. Por ejemplo, se pueden introducir células cancerosas humanas en un ratón para generar un tumor, y se pueden administrar uno o más ácidos nucleicos que codifican para los antígenos asociados al tumor. El efecto sobre las células cancerosas (por ejemplo,

reducción en el tamaño del tumor) puede medirse como una medida de la eficacia de una inmunización por el ácido nucleico.

5 Las composiciones descritas en el presente documento se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que logra una reacción deseada o un efecto deseado sola o junto con dosis adicionales. Un método de diagnóstico de la presente invención también puede incluir el diagnóstico de metástasis de cáncer que ya se han formado o se formará. Una cantidad efectiva de una composición dependerá de la patología que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad, los parámetros individuales del paciente, incluyendo la edad, el estado fisiológico, el tamaño y el peso, la duración del tratamiento, el tipo de la terapia de acompañamiento (si está presente), la vía específica de administración y factores similares.

10 Las composiciones farmacéuticas son preferiblemente estériles y contienen una cantidad eficaz de la sustancia terapéuticamente activa para generar la reacción deseada o el efecto deseado.

15 Las dosis administradas de las composiciones de la invención dependerán de varios parámetros tales como el tipo de administración, el estado del paciente, el periodo de administración deseado, etc. En el caso de que una reacción en el paciente sea insuficiente con una dosis inicial, se pueden utilizar dosis más elevadas (o dosis eficaces más elevadas que se consiguen mediante una vía de administración diferente, más localizada).

20 Las composiciones farmacéuticas se administran habitualmente en cantidades farmacéuticamente compatibles y en composiciones farmacéuticamente compatibles. El término "farmacéuticamente compatible" se refiere a un material no tóxico que no interactúa con la acción del componente activo de la composición farmacéutica. Las preparaciones de este tipo, pueden contener habitualmente sales, sustancias reguladoras, conservantes, portadores y, cuando sea apropiado, otros compuestos terapéuticamente activos. Cuando se utilizan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente compatibles. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente compatibles se pueden utilizar para preparar sales farmacéuticamente compatibles y se incluyen en la invención. Las sales farmacológicas y farmacéuticamente compatibles de este tipo comprenden, de manera no limitante, aquellas preparadas a partir de los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Las sales farmacéuticamente compatibles también se pueden preparar como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, las sales de potasio o las sales de calcio.

30 Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente compatible. De acuerdo con la invención, el término "portador farmacéuticamente compatible" se refiere a uno o más agentes de relleno sólidos o líquidos, diluyentes o sustancias de encapsulación compatibles, que sean adecuados para su administración en humanos. El término "portador" se refiere a un componente orgánico o inorgánico, de naturaleza natural o sintética, en el que el componente activo se combina para facilitar la aplicación. Los componentes de la composición farmacéutica son de una forma que no tiene lugar una interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéuticamente deseada.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias reguladoras adecuadas tales como ácido acético en una sal, ácido cítrico en una sal, ácido bórico en una sal y ácido fosfórico en una sal.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener, cuando sea apropiado, conservantes adecuados tales como cloruro de benzalconio, clorobutanol, parabeno y timerosal.

45 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan habitualmente en una forma de dosificación uniforme y se pueden preparar de una forma ya conocida. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, tabletas, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o, por ejemplo, en la forma de una emulsión.

50 Las composiciones adecuadas para administración parenteral comprenden habitualmente una preparación estéril acuosa o no acuosa del componente activo, que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Los ejemplos de portadores y disolventes compatibles son la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Adicionalmente, se utilizan aceites fijos, habitualmente estériles, como solución o medio de suspensión.

55 La presente invención se describe en detalle mediante las figuras y los ejemplos siguientes, que se utilizan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden constituirse en limitantes. Debido a la descripción y a los ejemplos, las formas de realización adicionales que también están incluidas en la invención resultarán evidentes para el experto en la materia.

Figuras:

60 Fig. 1. Expresión específica de ISC-507 en el carcinoma de próstata y de testículo normal

Análisis por RT-PCR con cebadores ISC-507 específicos del gen que muestra la amplificación del ADNc exclusivamente en biopsias de testículo normal (A) y en carcinoma de próstata (B).

Fig. 2. Expresión cuantitativa de ISC-507

La RT-PCR cuantitativa con cebadores específicos de ISC-507 mostró la expresión selectiva en muestras de testículos, ganglios linfáticos y de próstata y muestras de cáncer de próstata.

Fig. 3. secuencias

Se muestran las secuencias a las que se hace referencia en la presente invención.

Ejemplos:

Material y métodos

Las técnicas y métodos mencionados en la presente invención se han llevado a cabo de una forma ya conocida y se describen, por ejemplo, en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2a edición (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. Todos los métodos, incluyendo la utilización de kits y reactivos, se han llevado a cabo de acuerdo con la información de los fabricantes.

Extracción de ARN, preparación de ADNc cebado con poli-d(T) y análisis convencional por RT-PCR

Se extrajo todo el ARN del material tisular nativo utilizando isotiocianato de guanidinio como agente caotrópico (Chomczynski & Sacchi, *Anal. Biochem.* 162: 156-9, 1987). Después de la extracción con fenol ácido y precipitación con isopropanol, dicho ARN se disolvió en agua tratada con DEPC.

Se realizó la síntesis de la primera hebra de ADNc a partir de 4 µg de ARN total en una mezcla de reacción de 20 µl mediante Superscript II (Invitrogen), de acuerdo con la información del fabricante. El cebador utilizado fue un oligonucleótido dT(18). Se revisaron la integridad y calidad del ADNc mediante amplificación de p53 en una PCR de 30 ciclos ((SEQ ID NO: 33, 34), temperatura de hibridación 67°C).

Se preparó un archivo de la primera hebra de ADNc a partir de una cantidad de tejidos normales y de entidades tumorales. Para los estudios de expresión, se amplificaron 0,5 µl de estos ADNc en una mezcla de reacción de 30 µl, utilizando cebadores específicos para GOI (véase más adelante) y 1 U de ADN polimerasa HotStarTaq (Qiagen). Cada mezcla de reacción contenía dNTP 150 µM, 0,3 µM de cada cebador y 3 µl de 10 x regulador de reacción. Los cebadores se seleccionaron de forma que se localizaran en dos exones diferentes, y se confirmó la eliminación de la interferencia por ADN genómico contaminante como la razón para los resultados falso positivos probando el ADN transcrito no reversible como plantilla. Después de 15 minutos a 95°C para activar la ADN polimerasa HotStarTaq, se realizaron 35 ciclos de PCR (0,5 minutos a 94°C, 0,5 minutos a la temperatura de hibridación particular, 0,5 minutos a 72°C y una elongación final a 72°C durante 6 minutos). Se fraccionaron 20 µl de esta reacción y se analizaron en un gel de agarosa teñido con bromuro de etidio.

Preparación de ADNc cebado con hexámero aleatorio y PCR cuantitativo en tiempo real

Se cuantificó la expresión de varios genes mediante PCR en tiempo real. Los productos de la PCR se detectaron utilizando SYBR Green como colorante reportero de intercalación. La fluorescencia del reportero de SYBR Green se suprime en solución y el colorante se activa sólo después del enlazamiento con los fragmentos de ADN bicatenarios. El aumento en la fluorescencia del SYBR Green como resultado de la amplificación específica que utiliza cebadores específicos para GOI después de cada ciclo de PCR se utiliza para la cuantificación. La expresión del gen objetivo se cuantifica en forma absoluta o relativa con respecto a la expresión de un gen de control con expresión constante en los tejidos que se van a investigar. La expresión se midió después de la estandarización de las muestras frente a ARN 18s denominado gen de mantenimiento que utiliza el método $\Delta\Delta C_t$ (PE Biosystems, EUA). Las reacciones se llevaron a cabo por duplicado y se determinaron por triplicado. Se utilizó el kit de PCR QuantiTect SYBR Green (Qiagen, Hilden) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc se sintetizó con cebadores aleatorios (Invitrogen) utilizando el protocolo descrito anteriormente. Para la PCR, se utilizaron porciones cada una de 5 µl del ADNc diluido en un volumen total de 30 µl: cebador sentido 300 nM, cebador antisentido 300 nM; desnaturalización inicial a 95°C durante 15 minutos; 95°C durante 30 segundos; hibridación durante 30 segundos; 72°C durante 30 segundos; 40 ciclos. Las secuencias de los cebadores utilizados se indican en los ejemplos respectivos.

Clonación y análisis de secuencia

La clonación de los fragmentos de genes y de longitud completa tuvo lugar mediante métodos convencionales. Para determinar la secuencia, se amplificaron los antígenos correspondientes utilizando la polimerasa pfu de comprobación (Stratagene). Después de completar la PCR, se ligó la adenosina mediante la ADN polimerasa HotStarTaq a los extremos del amplicón para clonar los fragmentos en el vector TOPO-TA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La secuenciación la realizó una empresa externa. Las secuencias se analizaron utilizando programas y algoritmos de predicción convencionales.

Análisis de proliferación celular

Veinticuatro horas después de la transfección con los dúplex de ARNpi, se cultivaron 1×10^4 células en un medio suplementado con diferentes concentraciones de FCS durante 48 h. Se analizó la proliferación midiendo la incorporación de BrdU en las hebras de ADN recién sintetizadas utilizando el kit de proliferación celular DELFIA (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante en un contador multietiquetas Wallac Victor2 (Perkin Elmer).

Análisis del ciclo celular y apoptosis

Las células se cultivaron en un medio suplementado con FCS en diferentes concentraciones, se recolectaron después de 48 horas y se tiñeron con yoduro de propidio antes del análisis del contenido de ADN por citometría de flujo. Se cuantificaron las células apoptóticas y las células en fases S/G2/M del ciclo celular utilizando el programa CellQuest (Becton Dickinson).

Migración celular

Los ensayos de migración celular se realizaron en cámaras Transwell con membranas de $8,0 \mu\text{m}$ de tamaño de poro (BD Biosciences) con células cultivadas en un medio libre de suero durante 12 h antes de los experimentos. Para los experimentos con ARNpi, se transfectaron las células a condiciones libres de suero 24 horas después de la transfección con los dúplex de ARNpi descritos anteriormente. Se añadieron 4×10^4 células en $400 \mu\text{l}$ de un medio de cultivo libre de suero en la cámara superior. Las cámaras inferiores contenían $800 \mu\text{l}$ de medio de cultivo suplementado ya sea con FCS, PDGF-BB (Sigma-Aldrich) o SDF-1 α /CXCL12 (R&D Systems) como quimioatrayentes. Transcurridas 24 horas, se fijaron las células que habían migrado a la parte inferior de la membrana en metanol enfriado con hielo; se cortaron las membranas, se las colocó en portaobjetos de microscopio y se montaron con Hoechst (Dako) para microscopía de fluorescencia. Se contaron las células en cinco campos visuales aleatorios (amplificación 100x) para cada membrana. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Se analizaron los efectos de la quimioquinesis de las células utilizando la misma configuración experimental (i) sin adición de quimioatrayente tanto a la cámara superior como a la inferior y (ii) con adición de quimioatrayente tanto a la cámara superior como a la inferior.

Ensayo de invasión in vitro

Los ensayos de invasión *in vivo* se realizaron en cámaras Transwell con membranas de $8,0 \mu\text{m}$ de tamaño de poro (BD Biosciences) con células cultivadas en un medio libre de suero durante 12 h antes de los experimentos. Las cámaras superiores se prepararon con $100 \mu\text{l}$ de Matrigel (BD Biosciences) diluido hasta 1 mg/ml en un medio libre de suero. Las cámaras se incubaron a 37°C durante 5 horas para la gelificación. Para los experimentos de ARNpi, se transfirieron las células a condiciones libres de suero 24 horas después de la transfección con dúplex de ARNpi como se describió anteriormente. Se añadieron 1×10^5 células en $400 \mu\text{l}$ de medio de cultivo libre de suero a la cámara superior. Las cámaras inferiores contenían $800 \mu\text{l}$ de medio de cultivo suplementado con FCS como quimioatrayente. Transcurridas 24 horas, se fijaron las células que habían migrado a la parte inferior de la membrana en metanol enfriado con hielo; se cortaron las membranas, se las colocó en portaobjetos de microscopio y se montaron con Hoechst (Dako) para microscopía de fluorescencia. Se contaron las células en cinco campos visuales aleatorios (amplificación 100x) para cada membrana. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Ejemplo 1: identificación de ISC-507 como objetivo terapéutico y de diagnóstico del cáncer

ISC-507 (SEQ ID NO: 5) codifica una proteína de 754 aa (SEQ ID NO: 6) con un peso molecular de 85,6 kDa (ver figura 3).

ISC-507 es un miembro de una familia de proteínas de enlazamiento a zinc con actividad de desintegrina y metaloproteasa que pueden funcionar como proteínas y/o endopeptidasas de adhesión. Se ha descrito a los miembros de esta familia como implicados en una serie de procesos biológicos, incluyendo la fertilización, la neurogénesis, desarrollo muscular, y respuesta inmune (Seals et al., Genes Dev. 17 (1): 7-30, 2003).

ISC-507 tiene un dominio transmembrana (aa 671-687), un región citoplasmática extracelular grande en el terminal N y una más corta en el terminal C.

Se ha reportado que la expresión de ISC-507 está específicamente restringida al epidídimo de mamíferos, la pequeña glándula adyacente al testículo, que está involucrada críticamente en la maduración del espermatozoide. De acuerdo con la literatura, se transfiere ISC-507 desde el epidídimo hasta la superficie del espermatozoide y se redistribuye en la cabeza del espermatozoide durante la reacción del acrosoma (Adachi et al., Mol Reprod Dev. 64: 414-21, 2003).

Investigaciones mediante RT-PCR con cebadores específicos ISC-507 (SEQ ID NO: 7, 8) confirmaron la expresión selectiva en el testículo y la ausencia de ISC-507 de cualquier otro tejido normal (Tabla 1, fig. 1), excepto la expresión débil en tejidos derivados del nodo linfático y la próstata (Tabla 1, fig. 2).

Sin embargo, y más sorprendentemente, se observó expresión de ISC-507 en un número significativo de cánceres de próstata (Figs. 1, 2). Anteriormente no se había reportado que esta proteína estuviera involucrada en el cáncer.

Tabla 1: expresión de ISC-507 en tejidos normales y tumorales

Tejidos normales	Expresión	Tipo de tumor	Expresión
Cerebro	-	Carcinoma de colon	-
Cerebelo	-	Carcinoma pancreático	-
Miocardio	-	Carcinoma esofágico	-
Músculo esquelético	-	Carcinoma de estómago	-
Miocardio	-	Cáncer de pulmón	-
Estómago	-	Cáncer de mama	-
Colon	-	Carcinoma de ovario	-
Páncreas	-	Carcinoma de útero	-
Riñón	-	Cáncer de cabeza y cuello	-
Hígado	-	Cáncer de riñón	-
Testículo	+++	Carcinoma de próstata	+++
Timo	-	Carcinoma de hígado	-
Mama	-		
Ovario	-		
Útero	-		
Piel	-		
Pulmón	-		
Placenta	-		
Nodos linfáticos	+		
Bazo	-		
PBMC	-		
Próstata	+		

La ausencia de toxicidad relevante de los tejidos normales relevantes y la expresión frecuente y significativa de ISC-507 en cánceres de próstata hacen de esta proteína de acuerdo con la invención, un marcador terapéutico y diagnóstico valioso. Esto incluye de acuerdo con la invención, la detección de células tumorales diseminadas en suero, médula ósea, orina, y la detección de metástasis en otros órganos por medio de RT-PCR. Además, los dominios extracelulares de ISC-507 pueden utilizarse de acuerdo con la invención como estructura objetivo para diagnóstico inmunológico y de terapia por medio de anticuerpos monoclonales. Adicionalmente, ISC-507 se puede emplear de acuerdo con la invención como vacuna (ARN, ADN, proteína, péptidos) para inducir respuestas inmunes específicas del tumor (respuestas inmunes mediadas por células T y B).

Los anticuerpos para detectar ISC-507 podrían ser producidos con los siguientes péptidos y proteínas: SEQ ID NOs: 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57.

De acuerdo con la invención, un anticuerpo que se enlaza a ISC-507 podría ser útil para propósitos terapéuticos y de diagnóstico.

Listado de secuencias

<110> Ganymed Pharmaceuticals AG et al.

<120> Identificación de antígenos asociados a tumores para diagnóstico y terapia

<130> 342-28 EPT5

5 <140>
 <141> 2006-09-06
 <150> EP05019786.2
 <151> 2005-09-12
 <160> 73
 10 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 1126
 <212> ADN
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 1

```

atataatcaga ccatcagaag gatttgtata aagagtgact ctctatgaa ggtaaaggcc 60
acccctcttc agttccagtg actgagatac atttttccaa tcctgggggc aaatacagac 120
acagcaagtt cttcttccc tttggaaatt tggcagctgc cttcaccagt gagcacaag 180
ccacatttca aaggaaactg acaaattatc cccagctgcc agaagaagaa atcctcactg 240
gacggcttcc tgtttctgt ggttcattat ctgattggct gcagggatga aagtttttaa 300
gttcatagga ctgatgatcc tcctcacctc tgcgttttca gccggttcag gacaaagtcc 360
aatgactgtg ctgtgtcca tagactggtt catggtcaca gtgcacccct tcatgctaaa 420
caacgatgtg tgtgtacact ttcatgaact acacttgggc ctgggttgcc ccccaaacca 480
tgttcagcca cagcctacc agttcaccta ccgtgttact gaatgtggca tcagggccaa 540
agctgtctct caggacatgg ttatctacag cactgagata cactactctt ctaagggcac 600
gccatctaag tttgtgatcc cagtgtcatg tgctgcccc caaaagtccc catggctcac 660
caagccctgc tccatgagag tagccagcaa gagcagggcc acagcccaga aggatgagaa 720
atgctacgag gtgttcagct tgtcacagtc cagtcaaagg cccaactgcg attgtccacc 780
ttgtgtcttc agtgaagaag agcatacca ggtcccttgt caccaagcag gggctcagga 840
ggctcaacct ctgcagccat ctcactttct tgatatttct gaggattggt ctcttcacac 900
agatgatatg attgggtcca tgtgatctc aggtttggg tctcctgaag atgctatttc 960
tagaattagt atatagtga caaatgtctg acaataagt gctcttgtga ccctcatgtg 1020
agcacttttg agaaagagaa acctatagca acttcatgaa ttaagccttt ttctatattt 1080
ttatattcat gtgtaaacaa aaaataaaat aaaattctga tcgcat 1126
  
```

20 <210> 2
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 2

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

<210> 3

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

<400> 3

aaatttgca gctgccttca c

21

<210> 4

<211> 21

<212> DHA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

<400> 4

5 tgatgccaca ttcagtaaca c 21

<210> 5

<211> 2582

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<400> 5

```

atccctgcag tggagtgag gaggaagaaa ggtgaactcc tttctcaag cacttctgct 60
ctcctctacc agaatcactc agaatgcttc ccgggtgtat attcttgatg attttactca 120
ttcctcaggt taaagaaaag ttcctccttg gagtagaggg tcaacaactg gttcgtccta 180
aaaagcttcc tctgatacag aagcgagata ctggacacac ccatgatgat gacatactga 240
aaacgtatga agaagaattg ttgtatgaaa taaaactaaa tagaaaaacc ttagtccttc 300
atcttctaag atccagggag ttcctagggt caaattacag tgaaacattc tactccatga 360
aaggagaagc gttcaccagg catcctcaga tcatggatca ttgtttttac caaggatcca 420
tagtacacga atatgattca gctgccagta tcagtacgtg taatggtcta aggggattct 480
tcagaataaa cgaccaaaaga tacctcattg aaccagtga atactcagat gagggagaac 540
atttgggtgtt caaatataac ctgaggggtgc cgtatggtgc caattattcc tgtacagagc 600
ttaattttac cagaaaaact gttccagggg ataatgaatc tgaagaagac tccaaaataa 660
aaggcatcca tgatgaaaag tatgttgaat tgttcattgt tgctgatgat actgtgtatc 720
gcagaaatgg tcatcctcac aataaactaa ggaaccgaat ttggggaatg gtcaattttg 780
tcaacatgat ttataaaacc ttaaactatcc atgtgacgtt ggttggcatt gaaatatgga 840
cacatgaaga taaaatagaa ctatattcaa atatagaaac taccttattg cgtttttcac 900
tttggcaaga aaagatcctt aaaacacgga aggattttga tcatgttgta ttactcagt 960
ggaagtggct ctactcacat gtgcaaggaa tttcttatcc aggggggatg tgccctgccct 1020
attattccac cagtatcatt aaggatcttt tacctgacac aaacataatt gcaaacagaa 1080
tggcacatca actggggcat aaccttggga tgcagcatga cgagttccca tgcacctgtc 1140
cttcaggaaa atgcgtgatg gacagtgatg gaagcattcc tgactgaaa ttcagtaaat 1200
gcagccaaaa ccaataccac cagtacttga aggattataa gccaacatgc atgtcaaca 1260
ttccatttcc ttacaatttt catgatttcc aattttgtgg aaacaagaag ttggatgagg 1320
gtgaagagtg tgactgtggc cctgctcagg agtgactaa tccttgctgt gatgcacaca 1380
catgtgtact gaagccagga tttacttgtg cagaaggaga atgctgtgaa tcttgtcaga 1440

```

```

taaaaaaagc aggggtccata tgcagaccgg cgaaagatga atgtgatttt cctgagatgt 1500
gcactggcca ctgcctgcc tgcctaagg accagttcag ggtcaatgga ttctcttgca 1560
agaactcaga aggctactgt ttcattggga aatgtccaac tcgtgaggat cagtgtctctg 1620
aactatttga tgatgatgca atagagagtc atgatattctg ctacaagatg aatacaaaaag 1680
gaaataaatt tggatactgc aaaaacaagg aaaacagatt tcttcctctg gaggagaaaag 1740
atgtcagatg tggaaagatc tactgcactg gaggggagct ttcctctctc cttggagaag 1800
acaagactta tcaccttaag gatccccaga agaattgctac tgtcaaatgc aaaactatatt 1860
ttttatacca tgattctaca gacattggcc tgggtggcgtc aggaacaaaa tgtggagagg 1920
gaatggtgtg caacaatggt gaatgtctaa acatggaaaa ggtctatatc tcaaccaatt 1980
gcccctctca gtgcaatgaa aatcctgtgg atggccacgg actccagtgc cactgtgagg 2040
aaggacaggc acctgtagcc tgtgaagaaa ccttacatgt taccaatatc accatcttgg 2100
ttgtttgtct tgcctctggt attgtcggta tcggagttct tatactatta gttcgttacc 2160
gaaaatgtat caagttgaag caagttcaga gcccacctac agaaaccctg ggagtggaga 2220
acaaaggata ctttgggtgat gagcagcaga taaggactga gccaatcctg ccagaaattc 2280
atttcctaaa taaacctgca agtaaagatt caagaggaat cgcagatccc aatcaaagtg 2340
ccaagtgagc ttgaagttgg atatccaaaa tggccgtgca agcttaggct ggggattctg 2400
gatgcaacgt ctttacaacc ttacctagat atctgctact cacatttttg gtagtgtttc 2460
aaacgttctt tatccagaca gacaatgttt aagagaaaaca acttatttct gttaatatatt 2520
accggtagaa ttcacaccct ctatcataaa catatgctgc agaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580
aa 2582

```

<210> 6
 <211> 754
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

```

Met Leu Pro Gly Cys Ile Phe Leu Met Ile Leu Leu Ile Pro Gln Val
1           5           10           15

Lys Glu Lys Phe Ile Leu Gly Val Glu Gly Gln Gln Leu Val Arg Pro
20          25          30

Lys Lys Leu Pro Leu Ile Gln Lys Arg Asp Thr Gly His Thr His Asp
35          40          45

Asp Asp Ile Leu Lys Thr Tyr Glu Glu Glu Leu Leu Tyr Glu Ile Lys
50          55          60

Leu Asn Arg Lys Thr Leu Val Leu His Leu Leu Arg Ser Arg Glu Phe
65          70          75          80

```

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

Pro Ser Gly Lys Cys Val Met Asp Ser Asp Gly Ser Ile Pro Ala Leu
355 360 365

Lys Phe Ser Lys Cys Ser Gln Asn Gln Tyr His Gln Tyr Leu Lys Asp
370 375 380

Tyr Lys Pro Thr Cys Met Leu Asn Ile Pro Phe Pro Tyr Asn Phe His
385 390 395 400

Asp Phe Gln Phe Cys Gly Asn Lys Lys Leu Asp Glu Gly Glu Glu Cys
405 410 415

Asp Cys Gly Pro Ala Gln Glu Cys Thr Asn Pro Cys Cys Asp Ala His
420 425 430

Thr Cys Val Leu Lys Pro Gly Phe Thr Cys Ala Glu Gly Glu Cys Cys
435 440 445

Glu Ser Cys Gln Ile Lys Lys Ala Gly Ser Ile Cys Arg Pro Ala Lys
450 455 460

Asp Glu Cys Asp Phe Pro Glu Met Cys Thr Gly His Ser Pro Ala Cys
465 470 475 480

Pro Lys Asp Gln Phe Arg Val Asn Gly Phe Pro Cys Lys Asn Ser Glu
485 490 495

Gly Tyr Cys Phe Met Gly Lys Cys Pro Thr Arg Glu Asp Gln Cys Ser
500 505 510

Glu Leu Phe Asp Asp Asp Ala Ile Glu Ser His Asp Ile Cys Tyr Lys
515 520 525

Met Asn Thr Lys Gly Asn Lys Phe Gly Tyr Cys Lys Asn Lys Glu Asn
530 535 540

Arg Phe Leu Pro Cys Glu Glu Lys Asp Val Arg Cys Gly Lys Ile Tyr
545 550 555 560

Cys Thr Gly Gly Glu Leu Ser Ser Leu Leu Gly Glu Asp Lys Thr Tyr
565 570 575

His Leu Lys Asp Pro Gln Lys Asn Ala Thr Val Lys Cys Lys Thr Ile
580 585 590

Phe Leu Tyr His Asp Ser Thr Asp Ile Gly Leu Val Ala Ser Gly Thr
595 600 605

Lys Cys Gly Glu Gly Met Val Cys Asn Asn Gly Glu Cys Leu Asn Met
610 615 620

Glu Lys Val Tyr Ile Ser Thr Asn Cys Pro Ser Gln Cys Asn Glu Asn
 625 630 635 640
 Pro Val Asp Gly His Gly Leu Gln Cys His Cys Glu Glu Gly Gln Ala
 645 650 655
 Pro Val Ala Cys Glu Glu Thr Leu His Val Thr Asn Ile Thr Ile Leu
 660 665 670
 Val Val Val Leu Val Leu Val Ile Val Gly Ile Gly Val Leu Ile Leu
 675 680 685
 Leu Val Arg Tyr Arg Lys Cys Ile Lys Leu Lys Gln Val Gln Ser Pro
 690 695 700
 Pro Thr Glu Thr Leu Gly Val Glu Asn Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Glu
 705 710 715 720
 Gln Gln Ile Arg Thr Glu Pro Ile Leu Pro Glu Ile His Phe Leu Asn
 725 730 735
 Lys Pro Ala Ser Lys Asp Ser Arg Gly Ile Ala Asp Pro Asn Gln Ser
 740 745 750
 Ala Lys

- 5 <210> 7
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

 <400> 7
 gtgcagaagg agaattgctgt g 21

 15 <210> 8
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

 <400> 8
 tccacatctg acatctttct c 21

 25 <210> 9
 <211> 1731
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 9
 agaaggagga aggacagcac agctgacagc cgtgctcaga cagcttctgg atcccaggct 60

```

catctccaca gaggagaaca cacaggcagc agagaccatg gggcccccctcc cagcccccttc 120
ctgcacacag cgcatacact ggaaggggct cctgctcaca gcatcacttt taaacttctg 180
gaacccgccc accactgccg aagtcacgat tgaagcccag ccacccaaag tttctgaggg 240
gaaggatgtt cttctacttg tccacaattt gccccagaat cttcctggct acttctggta 300
caaaggggaa atgacggacc tctaccatta cattatatcg tatatagttg atggtaaaat 360
aattatatat gggcctgcat acagtggaa agaaacagta tattccaacg catccctgct 420
gatccagaat gtcacccgga aggatgcagg aacctacacc ttacacatca taaagcgagg 480
tgatgagact agagaagaaa ttcgacattt caccttcacc ttatacttgg agactcccaa 540
gccctacatc tccagcagca acttaaaccc cagggaggcc atggaggctg tgcgcttaat 600
ctgtgatcct gagactctgg acgcaagcta cctatgggtg atgaatgggc agagcctccc 660
tgtgactcac aggttgcagc tgtccaaaac caacaggacc ctctatctat ttggtgtcac 720
aaagtatat tgcaggacct atgaatgtga aatacggaac ccagtgagtg ccagtcgcag 780
tgacccagtc accctgaatc tctcccga gctgccatc ccctacatca ccatcaacaa 840
cttaaaccctc agggagaata aggatgtctt agccttcacc tgtgaacctt agagtggaga 900
ctacacctac atttgggtggc taaacggta gagcctcccc gtcagtcccg gggtaaagcg 960
acccattgaa aacaggatac tcattctacc cagtgtcacg agaaatgaaa caggacccta 1020
tcaatgtgaa atacaggacc gatatgggtg cctccgcagt aaccagtc tcttaaattg 1080
cctctatggt ccagacctcc ccagaattta ccttctatc acctattacc gttcaggaga 1140
aaacctcgac ttgtcctgct tcacggaatc taaccaccg gcagagtatt tttggacaat 1200
taatgggaag tttcagcaat caggacaaaa gctctttatc ccccaaatta ctagaaatca 1260
tagcgggctc tatgcttgct ctgttcataa ctacagccact ggcaaggaaa tctccaaatc 1320
catgacagtc aaagtctctg gtccctgcc aaggagacct acagagtctc agtcatgact 1380
gcaacaactg agacactgag aaaaagaaca ggctgatacc ttcatgaaat tcaagacaaa 1440
gaagaaaaaa actcaatgtt attggactaa ataatacaaa ggataatgtt ttcataattt 1500
tttattggaa aatgtgctga ttctttgaat gttttattct ccagatttat gaactttttt 1560
tcttcagcaa ttggtaaagt atacttttat aaacaaaaat tgaaatattt gcttttgctg 1620
tctatctgaa tgccccagaa ttgtgaaact attcatgagt attcataggt ttatggtaat 1680
aaagtatttt gcacatgttc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1731

```

<210> 10
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 10

Met Gly Pro Leu Pro Ala Pro Ser Cys Thr Gln Arg Ile Thr Trp Lys
 1 5 10 15

Gly Leu Leu₂₀ Thr Ala Ser Leu₂₅ Leu Asn Phe Trp Asn Pro Pro Thr
 Thr Ala Glu₃₅ Val Thr Ile Glu₄₀ Ala Gln Pro Pro Lys₄₅ Val Ser Glu Gly
 Lys Asp Val₅₀ Leu Leu Leu Val₅₅ His Asn Leu Pro Gln₆₀ Asn Leu Pro Gly
 Tyr Phe Trp Tyr Lys₆₅ Gly₇₀ Glu Met Thr Asp₇₅ Leu Tyr His Tyr Ile₈₀ Ile
 Ser Tyr Ile Val₈₅ Asp Gly Lys Ile Ile₉₀ Ile Tyr Gly Pro Ala Tyr₉₅ Ser
 Gly Arg Glu₁₀₀ Thr Val Tyr Ser Asn Ala₁₀₅ Ser Leu Leu Ile Gln₁₁₀ Asn Val
 Thr Arg Lys₁₁₅ Asp Ala Gly Thr Tyr₁₂₀ Thr Leu His Ile Ile₁₂₅ Lys Arg Gly
 Asp Glu₁₃₀ Thr Arg Glu Glu₁₃₅ Ile Arg His Phe Thr Phe₁₄₀ Thr Leu Tyr Leu
 Glu₁₄₅ Thr Pro Lys Pro Tyr₁₅₀ Ile Ser Ser Ser Asn₁₅₅ Leu Asn Pro Arg Glu₁₆₀
 Ala Met Glu Ala Val₁₆₅ Arg Leu Ile Cys Asp₁₇₀ Pro Glu Thr Leu Asp Ala₁₇₅
 Ser Tyr Leu Trp₁₈₀ Trp Met Asn Gly Gln₁₈₅ Ser Leu Pro Val Thr₁₉₀ His Arg
 Leu Gln₁₉₅ Leu Ser Lys Thr Asn Arg₂₀₀ Thr Leu Tyr Leu Phe₂₀₅ Gly Val Thr
 Lys Tyr Ile Ala Gly Pro Tyr₂₁₀ Glu Cys Glu Ile Arg₂₁₅ Asn Pro Val Ser
 Ala Ser Arg Ser Asp₂₂₅ Pro Val Thr Leu Asn Leu₂₃₀ Leu Pro Lys Leu Pro₂₃₅
 Ile Pro Tyr Ile Thr₂₄₀ Ile Asn Asn Leu Asn₂₄₅ Pro Arg Glu Asn Lys₂₅₀ Asp
 Val Leu Ala Phe₂₅₅ Thr Cys Glu Pro Lys₂₆₀ Ser Glu Asn Tyr Thr₂₆₅ Tyr Ile
 Trp Trp Leu₂₇₀ Asn Gly Gln Ser Leu₂₇₅ Pro Val Ser Pro Gly₂₈₀ Val Lys Arg

Pro Ile Glu Asn Arg Ile Leu Ile Leu Pro Ser Val Thr Arg Asn Glu
 290 295 300
 Thr Gly Pro Tyr Gln Cys Glu Ile Gln Asp Arg Tyr Gly Gly Leu Arg
 305 310 315 320
 Ser Asn Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Leu Pro Arg
 325 330 335
 Ile Tyr Pro Ser Phe Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asp Leu
 340 345 350
 Ser Cys Phe Thr Glu Ser Asn Pro Pro Ala Glu Tyr Phe Trp Thr Ile
 355 360 365
 Asn Gly Lys Phe Gln Gln Ser Gly Gln Lys Leu Phe Ile Pro Gln Ile
 370 375 380
 Thr Arg Asn His Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Ser Val His Asn Ser Ala
 385 390 395 400
 Thr Gly Lys Glu Ile Ser Lys Ser Met Thr Val Lys Val Ser Gly Pro
 405 410 415
 Cys His Gly Asp Leu Thr Glu Ser Gln Ser
 420 425

- 5 <210> 11
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 11
 ctctctcyatg gtccagacct c 21
- 15 <210> 12
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 12
 gttgcagtca tgactgagac tc 22
- 25 <210> 13
 <211> 1634
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 13

atgacagtga ctccacagta tctaccagaa tacaaggga agcatccaaa atgtgactca

60

```

ctgggtgggtgt tccgcaatgt gtgcgtctgt gtgtccaccg cgacaggcat cagtacattg 120
gatcagagtgt tcgctttcag ttgtaacgga cttcatcaca tcacaaattg tactcgttct 180
catcctttta agaaagtcca gaccaggaa aatttccata gtacctaat gaaaaagata 240
gaaatcagtgt ggacgtgtct ttcctttcat ctcttttcg gcttggaat cagaatgaga 300
aggattgttt ttgctgggtgt tatcttattc cgcctcttag gtgttatctt attccgcctc 360
ttaggtgtta tcttattcgg ccgcttaggt gacctgggaa cctgccagac aaaacctggt 420
cagtactgga aagaagaggt ccacattcaa gatgttgagg gtttgatttg cagagcatgc 480
aatctttcac tgcccttcca tggatgtctt ttagacctgg gaacctgcca ggcagaacct 540
ggtcagtact gtaaagaaga ggtccacatt caaggtggca ttcaatggta ttcagtcaaa 600
ggctgcacaa agaacacatc agagtgtctc aagagtactc tcgtcaagag aattctgcaa 660
ctgcatgaac ttgtaactac tctgtctgc aatcattctt tgtgcaattt ctgagtcagt 720
ggcccatatc taaaatgctt ggcagatcaa tcagtctcga agcctgacct ggctatcaca 780
aaatgatggc tattgtcaat tagccactt cagaaacctc agaccttgt aggtagaagg 840
aattttgatc tgaattgac tttggttttc aatattcca atatctccc caccacctcc 900
aactcatctg agaaatagcc ctttcaacac catttctctc ctctcctcct tctgttaat 960
ttaccttctt accacaaggc tacaagaag gaaaaatgtt agtgattctc caagtcaaac 1020
taggcatgtc acctctaact actttcattt ccctcaataa ttccatactc caaaatatgg 1080
ttacaaatgt ttcacaagac agcaagtga ctgagaatat tcatttggtt tccaaagcaa 1140
actgccttgc tcctttgggg tgatttatgg tatagaagaa actgacttaa catatactat 1200
agggaaaaaa taagccatga atcagcaagc caggcctgcg ggaaaagtat gaacccaaac 1260
aggaaaagggc tgaggcaggt ggtagggtg gcacttattt cttccatctg cctcagagtt 1320
tatccaaatt ttgaattttc cgtaccttaa ccatgcctaa atgctttggc ttgttcaatt 1380
ttggcagatt aagcagttca aggtaagcag agaagtaagt tcccaaccac aaggaattta 1440
aaaggagtag gaacgtactt tgaactacat ttccatttt gcgacatta cgtcttctat 1500
tacaatgccc tactttggca gcatgaagag tactgcatta atttaattta atttaaaatt 1560
taatttaaaa ctgtctttct ctgtattttc aggagtttga aaattcaaaa aataaataat 1620
aaatgtcaat aaaa 1634

```

5

<210> 14

<211> 237

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 14

Met Thr Val Thr Pro Gln Tyr Leu Pro Glu Tyr Lys Gly Lys His Pro
1 5 10 15

Lys Cys Asp Ser Leu Val Val Phe Arg Asn Val Cys Val Cys Val Ser
20 25 30

Thr Ala Thr Gly Ile Ser Thr Leu Asp Gln Ser Val Ala Phe Ser Cys
35 40 45

Asn Gly Leu His His Ile Thr Asn Cys Thr Arg Ser His Pro Phe Lys
50 55 60

Lys Val Gln Thr Gln Glu Asn Phe His Ser Thr Leu Met Lys Lys Ile
65 70 75 80

Glu Ile Ser Gly Thr Cys Leu Ser Phe His Leu Leu Phe Gly Leu Glu
85 90 95

Ile Arg Met Arg Arg Ile Val Phe Ala Gly Val Ile Leu Phe Arg Leu
100 105 110

Leu Gly Val Ile Leu Phe Arg Leu Leu Gly Val Ile Leu Phe Gly Arg
115 120 125

Leu Gly Asp Leu Gly Thr Cys Gln Thr Lys Pro Gly Gln Tyr Trp Lys
130 135 140

Glu Glu Val His Ile Gln Asp Val Gly Gly Leu Ile Cys Arg Ala Cys
145 150 155 160

Asn Leu Ser Leu Pro Phe His Gly Cys Leu Leu Asp Leu Gly Thr Cys
165 170 175

Gln Ala Glu Pro Gly Gln Tyr Cys Lys Glu Glu Val His Ile Gln Gly
180 185 190

Gly Ile Gln Trp Tyr Ser Val Lys Gly Cys Thr Lys Asn Thr Ser Glu
195 200 205

Cys Phe Lys Ser Thr Leu Val Lys Arg Ile Leu Gln Leu His Glu Leu
210 215 220

Val Thr Thr His Cys Cys Asn His Ser Leu Cys Asn Phe
225 230 235

- 5 <210> 15
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

5 <400> 15
 gacaaaacct ggtagtact g 21

10 <210> 16
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

20 <400> 16
 cccattgaat gccacctga atg 23

<210> 17
 <211> 744
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17

atcagggttca	acgcagtgac	tgctcagtag	aagccatggc	tcgcagacac	tgcttctcct	60
actgggttact	ggtagtctgg	ttgggtggtaa	ctgtggcaga	aggacaagaa	gaggtattta	120
cgcttctctgg	agattcaca	aataatgcgg	acgctaccga	ctgccagatc	tttactactca	180
ccccctccacc	tgccccgagg	agtcctggta	caagggccca	gcccatcaca	aagacaccca	240
gggtgtccctt	ccattttttt	ccacgaaggc	ccagaatcca	ttttagggtt	ccaaacagac	300
ctttcgtccc	ttcaagggtg	aaccaccgtt	ttccattcca	gccattttat	tggtccacacc	360
gttaccttac	ttatagggtat	ttccccagaa	gaagactcca	gagaggaagc	tcattctgagg	420
aaagctgaga	gggaagagaa	acccaaacat	actgaagcaa	aaaaaagcct	atccttcaga	480
aaaaagcaac	aaaaagattt	ctgtttttat	tttcgaaaact	aaaactattg	gatttgaaga	540
ttaagtatcc	ttaacatcac	tgactagaaa	ctgttctctt	tgtagcagct	gaagatattg	600
gatcataggt	tattgatggt	tgcaaaattg	gacaataacc	acgttatttt	tatcctcaac	660
ctcttatggt	cacaggatat	ttatgcaaat	aaaatcttta	aatgggaaaa	aaaaaaaaaa	720
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa				744

25 <210> 18
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 18

Met Ala Arg Arg His Cys Phe Ser Tyr Trp Leu Leu Val Cys Trp Leu
1 5 10 15

Val Val Thr Val Ala Glu Gly Gln Glu Glu Val Phe Thr Leu Pro Gly
20 25 30

Asp Ser Gln Asn Asn Ala Asp Ala Thr Asp Cys Gln Ile Phe Thr Leu
35 40 45

Thr Pro Pro Pro Ala Pro Arg Ser Pro Val Thr Arg Ala Gln Pro Ile
50 55 60

Thr Lys Thr Pro Arg Cys Pro Phe His Phe Phe Pro Arg Arg Pro Arg
65 70 75 80

Ile His Phe Arg Phe Pro Asn Arg Pro Phe Val Pro Ser Arg Cys Asn
85 90 95

His Arg Phe Pro Phe Gln Pro Phe Tyr Trp Pro His Arg Tyr Leu Thr
100 105 110

Tyr Arg Tyr Phe Pro Arg Arg Arg Leu Gln Arg Gly Ser Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Ser
130

- 5 <210> 19
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 19
taactgtggc agaaggacaa g 21
- 15 <210> 20
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 20
agatgagctt cctctctgga g 21
- 25 <210> 21
<211> 1955
<212> ADN
<213> Homo sapiens
- 30 <400> 21

```

acagaagcgc gcagagtcct atcctgccac gccacgagga gagaagaagg aaagatacag    60
tgtaggaaa gagacctccc tcgcccttac gccccgcgcc cctgcgcctc gcttcagcct    120
caggacagtc ctgccgggac ggtgagcgca ttcagcaccg tggacagcac cgcggttgcg    180
ctgcctccag ggcggccccc ggctgctcct gctccgcaga gctacgccct ccccccgggt    240
gccccggacc ctgaccttgc cgcgccttcc ctgcgcctgc tctggacctt gctagccggc    300
tctgcacctc ccagaagccg tgggcgcgcc gctcagctgc tccatcgccct cactttccca    360
ggctcgcgcc cgaagcagag ccatgagaac cccaggggtgc ctggcgagcc gctagcgcca    420
tgggcccccg cgaggcgctg ctggcgggtc tcctggtgat ggtactggcc gtggcgctgc    480
tatecaacgc actggtgctg ctttgttgcg cctacagcgc tgagctccgc actcgagcct    540
caggcgtcct cctggtgaat ctgtctctgg gccacctgct gctggcggcg ctggacatgc    600

ccttcacgct gctcgggtg atgcgcgggc ggacaccgtc ggcgcccggc gcatgccaag    660
tcattggctt cctggacacc ttcctggcgt ccaacgcggc gctgagcgtg gcggcgctga    720
gcgcagacca gtggctggca gtgggcttcc cactgcgcta cgcgggagc ctgcgaccgc    780
gctatgccgg cctgctgctg ggctgtgcct ggggacagtc gctggccttc tcaggcgctg    840
cacttgctg ctctgtgctt ggctacagca gcgccttcgc gtcctgttcg ctgcgcctgc    900
cgcccgagcc tgagcgctcc cgcttcgcag ccttcaccgc cagctccat gccgtgggct    960
tcgtgctgcc gctggcgggt ctctgcctca cctcgtcca ggtgcaccgg gtggcacgca    1020
gacactgcca gcgcattggac accgtcacca tgaaggcgct cgcgctgctc gccgacctgc    1080
acccagtggt gcggcagcgc tgcctcatcc agcagaagcg gcgcgccac cgcgccacca    1140
ggaagattgg cattgctatt gcgaccttcc tcattctgct tggcccgat gtcattgacca    1200
ggctggcgga gctcgtgccc ttcgtcaccg tgaacgcca gtggggcatc ctacgaagt    1260
gcctgacctc agcaaggcg gtggccgacc cgttcacgta ctctctgctc cgcggccgt    1320
tccgccaagt cctggccggc atggtgcacc ggctgctgaa gagaaccccg cgcggagcat    1380
ccacccatga cagctctctg gatgtggcgc gcatggtgca ccagctgctg aagagaaccc    1440
cgcgcccagc gtccacccac aacggctctg tggacacaga gaatgattcc tgctgcagc    1500
agacacactg agggcctggc agggctcatc gccccacct tctaagaagc cctgtggaaa    1560
gggcactggc cctgccacag agatgccact ggggaccccc agacaccagt ggcttgactt    1620
tgagctaagg ctgaagtaca ggaggaggag gaggagaggg ccggatgtgg gtgtggacag    1680
cagtagtggc ggaggagagc tcggggctgg gctgcctggc tgcgggtgg ccccgggaca    1740
gtggcttttc ctctctgaac cttagcttcc tcaccttgt tctgggtgca tggcgatgct    1800
tcgagacagt gggtagggaa gtgcctgtg tggcatatgg tactcgtggg cgtgctataa    1860
gtgactgctg ttcattgtgg tgagggtgct actcttgctc agggctctgt gtgcagccca    1920
gatggacacc tgtttctcca aaaaaaaaaa aaaaa    1955

```

5 <210> 22
 <211> 363
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 22

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

5 <210> 23
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
 10 <400> 23
 ccgtatgtca tgaccaggct g 21
 <210> 24
 <211> 21
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
 20 <400> 24
 aagtcaagcc actggtgtct g 21
 <210> 25
 <211> 2059
 <212> ADN
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 agcacagaag gaggaaggac agcacagctg acagccgtac tcaggaagct tctggatcct 60
 aggccttatct ccacagagga gaacacacaa gcagcagaga ccatggggcc cctctcagcc 120
 cctccctgca cacagcgcat cacctggaag ggggtcctgc tcacagcatc acttttaaac 180
 ttctggaatc cgcccacaac tgcccaagtc acgattgaag cccagccacc caaagtttct 240
 gaggggaagg atgttcttct acttggtccac aatttgcccc agaattcttg tggctacatt 300
 tggtaaaaag ggcaaatgac atacctctac cattacatta catcatatgt agtagacggt 360
 caaagaatta tatatgggcc tgcatacagt ggaagagaaa gagtatatc caatgcatcc 420
 ctgctgatcc agaattgtcac gcaggaggat gcaggatcct acaccttaca catcataaag 480
 cgacgcgatg ggactggagg agtaactgga catttcacct tcaccttaca cctggagact 540
 cccaagccct ccatctccag cagcaactta aatcccaggg aggccatgga ggctgtgac 600
 ttaacctgtg atcctgcgac tccagccgca agctaccagt ggtggatgaa tggtcagagc 660
 ctccctatga ctacaggtt gcagctgtcc aaaaccaaca ggaccctctt tatatttggt 720
 gtcacaaaagt atattgcagg accctatgaa tgtgaaatac ggaaccaggt gagtgccagc 780
 cgcagtgacc cagtcaccct gaatctcttc ccaaagctgt ccaagcccta catcacaatc 840

```

aacaacttaa accccagaga gaataaggat gtcttaacct tcacctgtga acctaagagt 900
aagaactaca cctacatttg gtggctaaat ggtcagagcc tccctgtcag tcccagggta 960
aagcgaccca ttgaaaacag gatcctcatt ctaccaatg tcacgagaaa tgaaacagga 1020
ccttatcaat gtgaaatacg ggaccgatat ggtggcatcc gcagtgaccc agtcaccctg 1080
aatgtcctct atgggtccaga cctccccagc atttaccctt cattcaccta ttaccggttca 1140
ggagaaaacc tctacttgtc ctgcttcgcc gagtctaacc cacgggcaca atattcttgg 1200
acaattaatg ggaagtttca gctatcagga caaaagctct ctatccccc aataactaca 1260
aagcatagtg ggctctatgc ttgctctgtt cgtaactcag cacttgcaa ggaaagctcc 1320
aaatccatca cagtcaaagt ctctgactgg atattaccct gaattctact agttcctcca 1380
attccatttt ctcccatgga atcacgaaga gcaagaccca ctctgttcca gaagccctat 1440
aagctggagg tggacaactc gatgtaaatt tcatgggaaa acccttgtag ctgacatgtg 1500
agccactcag aactcaccaa aatgttcgac accataacaa cagctactca aactgtaaac 1560
caggataaca agttgatgac ttcacactgt ggacagtgtt tccaaagatg tcagaacaag 1620
actcccatc atgataaggc tcccaccctt cttaccgctc ctgctcatg cctgcctctt 1680
tcacttgcca ggataatgca gtcattagaa ttccacatgt agtagcttct gagggtaaca 1740
acagagtgtc agatatgtca tctcaacctc aaacttttac gtaacatctc aggggaaatg 1800
tggctctctc catcttgcat acagggtccc caatagaaat gaacacagag atattgcctg 1860
tgtgtttgca gagaagatgg tttctataaa gagtaggaaa gctgaaatta tagtagagtc 1920
tccttttaaa gcacattgtg tggatggctc tcaccatttc ctaagagata cagtgtaaaa 1980
cgtgacagta atactgattc tagcagaata aaacatgtac cacatttgct aaaaaaaaaa 2040
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2059

```

<210> 26
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26

```

Met Gly Pro Leu Ser Ala Pro Pro Cys Thr Gln Arg Ile Thr Trp Lys
1           5           10           15

Gly Val Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Asn Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20           25           30

Thr Ala Gln Val Thr Ile Glu Ala Gln Pro Pro Lys Val Ser Glu Gly
35           40           45

Lys Asp Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Asn Leu Ala Gly
50           55           60

Tyr Ile Trp Tyr Lys Gly Gln Met Thr Tyr Leu Tyr His Tyr Ile Thr
65           70           75           80

```

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

Ser Cys Phe Ala Glu Ser Asn Pro Arg Ala Gln Tyr Ser Trp Thr Ile
355 360 365

Asn Gly Lys Phe Gln Leu Ser Gly Gln Lys Leu Ser Ile Pro Gln Ile
370 375 380

Thr Thr Lys His Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Ser Val Arg Asn Ser Ala
385 390 395 400

Thr Gly Lys Glu Ser Ser Lys Ser Ile Thr Val Lys Val Ser Asp Trp
405 410 415

Ile Leu Pro

<210> 27

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

<400> 27

gtgttacc tcagaagcta c 21

<210> 28

<211> 1780

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 28

agcacagaag gaggaaggac agcacagctg acagccgtac tcaggaagct tctggatcct	60
aggcttatct ccacagagga gaacacacaa gcagcagaga ccatggggcc cctctcagcc	120
cctccctgca cacagcgcac cacctggaag ggggtcctgc tcacagcatc acttttaaac	180
ttctggaatc cgcccacaaac tgcccagtc acgattgaag ccagccacc caaagtttct	240
gaggggaagg atgttcttct acttgccac aatttgcccc agaatcttgc tggctacatt	300
tggtacaaag ggcaaatgac atacctctac cattacatta catcatatgt agtagacggt	360
caaagaatta tatatgggcc tgcatacagt ggaagagaaa gagtatatcc caatgcatcc	420
ctgctgatcc agaatgtcac gcaggaggat gcaggatcct acaccttaca catcataaag	480
cgacgcgatg ggactggagg agtaactgga catttcacct tcaccttaca cctggagact	540
cccaagccct ccatctccag cagcaactta aatcccaggg aggccatgga ggctgtgatc	600
ttaacctgtg atcctgagac tccagccgca agctaccagt ggtggatgaa tggctcagagc	660
ctccctatga ctacaggtt gcagctgtcc aaaaccaaca ggacctctt tatatttggt	720
gtcacaagt atattgcagg accctatgaa tgtgaaatac ggaaccagc gagtgcagc	780
cgcagtgacc cagtcacctt gaatctcttc catggtccag acctccccag catttacct	840

```

tcattcacct attaccgttc aggagaaaac ctctacttgt cctgcttcgc cgagtetaac 900
ccacgggcac aatattcttg gacaattaat gggaggtttc agctatcagg acaaaagctc 960
tctatcccc aaataactac aaagcatagt gggctctatg cttgctctgt tcgtaactca 1020
gccactggca aggaaagctc caaatccatc acagtcaaag tctctgactg gatattaccc 1080
tgaattctac tagttcctcc aattccatct tctcccatgg aatcacgaag agcaagaccc 1140
actctgttcc agaagcccta taagctggag gtggacaact cgatgtaaatt ttcattgggaa 1200
aacccttgta cctgacatgt gagccactca gaactcacca aaatgttcga caccataaca 1260
acagctactc aaactgtaaa ccaggataac aagttgatga cttcacactg tggacagttt 1320
ttccaaagat gtcagaacaa gactccccat catgataagg ctcccacccc tcttaaccgt 1380
ccttgctcat gcctgcctct ttcacttggc aggataatgc agtcattaga atttcacatg 1440
tagtagcttc tgagggtaac aacagagtgt cagatatgtc atctcaacct caaactttta 1500
cgtaacatct caggggaaat gtggctctct ccatcttgca tacagggtc ccaatagaaa 1560
tgaacacaga gatattgcct gtgtgtttgc agagaagatg gtttctataa agagtaggaa 1620
agctgaaatt atagtagagt ctccctttaa tgacattgt gtggatggct ctccaccatt 1680
cctaagagat acagtgtaaa acgtgacagt aatactgatt ctacgagaat aaaacatgta 1740
ccacatttgc taaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 1780

```

<210> 29
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 29

```

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

```

Thr Gln Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Thr Leu His Ile Ile Lys Arg Arg
115 120 125
Asp Gly Thr Gly Gly Val Thr Gly His Phe Thr Phe Thr Leu His Leu
130 135 140
Glu Thr Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Asn Pro Arg Glu
145 150 155 160
Ala Met Glu Ala Val Ile Leu Thr Cys Asp Pro Ala Thr Pro Ala Ala
165 170 175
Ser Tyr Gln Trp Trp Met Asn Gly Gln Ser Leu Pro Met Thr His Arg
180 185 190
Leu Gln Leu Ser Lys Thr Asn Arg Thr Leu Phe Ile Phe Gly Val Thr
195 200 205
Lys Tyr Ile Ala Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Arg Asn Pro Val Ser
210 215 220
Ala Ser Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Leu Leu His Gly Pro Asp
225 230 235 240
Leu Pro Ser Ile Tyr Pro Ser Phe Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Glu Asn
245 250 255
Leu Tyr Leu Ser Cys Phe Ala Glu Ser Asn Pro Arg Ala Gln Tyr Ser
260 265 270
Trp Thr Ile Asn Gly Lys Phe Gln Leu Ser Gly Gln Lys Leu Ser Ile
275 280 285
Pro Gln Ile Thr Thr Lys His Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Ser Val Arg
290 295 300
Asn Ser Ala Thr Gly Lys Glu Ser Ser Lys Ser Ile Thr Val Lys Val
305 310 315 320
Ser Asp Trp Ile Leu Pro
325

<210> 30
<211> 1989
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 30

attcgggcct aggetcatct ccacagagga gaacacgcag ggagcagaga ccatggggcc 60
cctctcagcc cctccctgca cacagcatat aacctggaaa gggctcctgc tcacagcatc 120
10 acttttaaac ttctggaacc cgcccaccac agcccaagtc acgattgaag cccagccacc 180

```

aaaagtttct gaggggaagg atgttcttct acttgccac aatttgcccc agaattcttac 240
tggctacatc tggtaaaaag gacaaatcag ggacctctac cattatgtta catcatatgt 300
agtagacggt caaataatta aatatgggcc tgcatacagt ggacgagaaa cagtatatctc 360
caatgcatcc ctgctgatcc agaattgtcac ccaggaagac acaggatcct acactttaca 420
catcataaag cgagggtgatg ggactggagg agtaactgga cgtttcacct tcaccttata 480
cctggagact cccaaaccct ccactctcag cagcaatttc aaccccaggg aggccacgga 540
ggctgtgatc ttaacctgtg atcctgagac tccagatgca agctacctgt ggtggatgaa 600
tggtcagagc ctccctatga ctcacagctt gcagctgtct gaaaccaaca ggacctctta 660
cctatttggg gtcacaaact atactgcagg accctatgaa tgtgaaatac ggaaccagct 720
gagtgccagc cgagtgacc cagtcaccct gaatctctc ccgaagctgc ccaagcccta 780
catcaccatc aataacttaa accccaggga gaataaggat gtctcaacct tcacctgtga 840
acctaagagt gagaactaca cctacatttg gtggctaaat ggtcagagcc tcccggtcag 900
tcccagggta aagcgacgca ttgaaaacag gatcctcatt ctaccagtg tcacgagaaa 960
tgaaacagga ccttatcaat gtgaaatacg ggaccgatat ggtggcatcc gcagtgaccc 1020
agtcaccctg aatgtcctct atgggtccaga cctccccaga atttaccctt cgttcaccta 1080
ttaccattca ggacaaaacc tctacttgct ctgctttgct gactctaacc caccggcaca 1140
gtattcttgg acaattaatg ggaagtcca gctatcagga caaaagcttt ctatcccca 1200
gattactaca aagcatagcg ggctctatgc ttgctctgtt cgtaactcag ccaactggca 1260
ggaaagctcc aaatccgtga cagtcagagt ctctgactgg acattaccct gaattctact 1320
agttcctcca attccatctt ctcccatgga acctcaaaga gcaagacca ctctgttcca 1380
gaagccctat aagtcagagt tggacaactc aatgtaaatt tcatgggaaa atccttgtag 1440
ctgatgtctg agccactcag aactcaccaa aatgttcaac accataacaa cagctgctca 1500
aactgtaaac aagggaaaaca agttgatgac ttcacactgt ggacagtttt tcccagatg 1560
tcagaataag actccccatc atgatgaggc tctcaccctt cttagctgtc cttgcttggt 1620
cctgcctctt tcacttgga ggataatgca gtcattagaa tttcacatgt agtataggag 1680
cttctgaggg taacaacaga gtgtcagata tgtcatctca acctcaaact tttacataac 1740
atctcaggag gaaatgtggc tctctccatc ttgcatacag ggctcccaat agaaatgaac 1800
acagagatat tgcctgtgtg ttgacagaga agatggtttc tataaagagt aggaaagctg 1860
aaattatagt agagtcacct ttaaatgcac attgtgtgga tggctctcac catttcctaa 1920
gagatacatt gtaaaacgtg acagtaagac tgattctagc agaataaaac atgtactaca 1980
tttgctaaa

```

5
 <210> 31
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31

Met Gly Pro Leu Ser Ala Pro Pro Cys Thr Gln His Ile Thr Trp Lys
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Asn Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30

Thr Ala Gln Val Thr Ile Glu Ala Gln Pro Pro Lys Val Ser Glu Gly
35 40 45

Lys Asp Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Asn Leu Thr Gly
50 55 60

Tyr Ile Trp Tyr Lys Gly Gln Ile Arg Asp Leu Tyr His Tyr Val Thr
65 70 75 80

Ser Tyr Val Val Asp Gly Gln Ile Ile Lys Tyr Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Val Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
100 105 110

Thr Gln Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu His Ile Ile Lys Arg Gly
115 120 125

Asp Gly Thr Gly Gly Val Thr Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Tyr Leu
130 135 140

Glu Thr Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asn Phe Asn Pro Arg Glu
145 150 155 160

Ala Thr Glu Ala Val Ile Leu Thr Cys Asp Pro Glu Thr Pro Asp Ala
165 170 175

Ser Tyr Leu Trp Trp Met Asn Gly Gln Ser Leu Pro Met Thr His Ser
180 185 190

Leu Gln Leu Ser Glu Thr Asn Arg Thr Leu Tyr Leu Phe Gly Val Thr
195 200 205

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

Ala Ser Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Leu Leu Pro Lys Leu Pro
225 230 235 240

Lys Pro Tyr Ile Thr Ile Asn Asn Leu Asn Pro Arg Glu Asn Lys Asp
245 250 255

Val Ser Thr Phe Thr Cys Glu Pro Lys Ser Glu Asn Tyr Thr Tyr Ile
260 265 270

Trp Trp Leu Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Val Lys Arg
 275 280 285
 Arg Ile Glu Asn Arg Ile Leu Ile Leu Pro Ser Val Thr Arg Asn Glu
 290 295 300
 Thr Gly Pro Tyr Gln Cys Glu Ile Arg Asp Arg Tyr Gly Gly Ile Arg
 305 310 315 320
 Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Leu Pro Arg
 325 330 335
 Ile Tyr Pro Ser Phe Thr Tyr Tyr His Ser Gly Gln Asn Leu Tyr Leu
 340 345 350
 Ser Cys Phe Ala Asp Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Thr Ile
 355 360 365
 Asn Gly Lys Phe Gln Leu Ser Gly Gln Lys Leu Ser Ile Pro Gln Ile
 370 375 380
 Thr Thr Lys His Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Ser Val Arg Asn Ser Ala
 385 390 395 400
 Thr Gly Lys Glu Ser Ser Lys Ser Val Thr Val Arg Val Ser Asp Trp
 405 410 415
 Thr Leu Pro

- 5 <210> 32
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 32
 taccctcaga agctcctata c 21
- 15 <210> 33
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 33
 cgtgagcgct tcgagatgttcc g 21
- 25 <210> 34
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

<400> 34
cctaaccagc tgcccaactg tag 23

5 <210> 35
<211> 2881
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 35

acagaagtgc	tagaagccag	tgctcgtgaa	ctaaggagaa	aaagaacaga	caaggggaaca	60
gcctggacat	ggcatcagag	atccacatga	caggcccaat	gtgcctcatt	gagaacacta	120
atgggcgact	gatggcgaat	ccagaagctc	tgaagatcct	ttctgccatt	acacagccta	180
tggtggtggt	ggcaattgtg	ggcctctacc	gcacaggcaa	atcctacctg	atgaacaagc	240
tggctggaaa	gaaaaagggc	ttctctctgg	gctccacggg	gcagtctcac	actaaaggaa	300
tctggatgtg	gtgtgtgccc	cacccaaga	agccaggcca	catcctagtt	ctgctggaca	360
ccgagggctc	gggagatgta	gagaagggtg	acaaccagaa	tgactcctgg	atcttcgccc	420
tggccgtcct	cctgagcagc	accttcgtgt	acaatagcat	aggaaccatc	aaccagcagg	480
ctatggacca	actgtactat	gtgacagagc	tgacacatag	aatccgatca	aaatcctcac	540
ctgatgagaa	tgagaatgag	gttgaggatt	cagctgactt	tgtgagcttc	ttcccagact	600
ttgtgtggac	actgagagat	ttctccctgg	acttggaagc	agatggacaa	ccccacac	660
cagatgagta	cctgacatac	tccttgaagc	tgaagaaagg	taccagtcaa	aaagatgaaa	720
cttttaacct	gccagactc	tgtatccgga	aattcttccc	aaagaaaaaa	tgctttgtct	780
ttgatcggcc	cgttcaccgc	aggaagcttg	cccagctcga	gaaactacaa	gatgaagagc	840
tggaccccg	atttgtgcaa	caagtagcag	acttctgttc	ctacatcttt	agtaattcca	900
aaactaaaac	tctttcagga	ggcatccagg	tcaacgggcc	tcgtctagag	agcctgggtgc	960
tgacctacgt	caatgccatc	agcagtgggg	atctgccgtg	catggagaac	gcagtctctg	1020
ccttgggcca	gatagagaac	tcagctgcag	tgcaaaaggc	tattgcccac	tatgaacagc	1080
agatggggcca	gaaggtgcag	ctgcccacag	aaagcctcca	ggagctgctg	gacctgcaca	1140
gggacagtga	gagagaggcc	attgaagtct	tcatcaggag	ttccttcaaa	gatgtggacc	1200
atctatttca	aaaggagtta	gcggcccagc	tagaaaaaaa	gcgggatgac	ttttgtaaac	1260
agaatcagga	agcatcatca	gatcgttgct	cagggttact	tcaggtcatt	ttcagtcctc	1320
tagaagaaga	agtgaaggcg	ggaatttatt	cgaaaccagg	gggctatcgt	ctctttgttc	1380
agaagctaca	agacctgaag	aaaaagtact	atgaggaacc	gaggaaaggg	atacaggctg	1440
aagagattct	gcagacatac	ttgaaatcca	aggagtctat	gactgatgca	attctccaga	1500
cagaccagac	tctcacagaa	aaagaaaagg	agattgaagt	ggaacgtgtg	aaagctgagt	1560
ctgcacaggc	ttcagcaaaa	atgttgagg	aaatgcaag	aaagaatgag	cagatgatgg	1620

```

aacagaagga gaggagttat caggaacact tgaacaact gactgagaag atggagaacg 1680
acaggggtcca gttgctgaaa gagcaagaga ggaccctcgc tcttaaaactt caggaacagg 1740
agcaactact aaaagagggg tttcaaaaag aaagcagaat aatgaaaaat gagatacagg 1800
atctccagac gaaaatgaga cgacgaaagg catgtaccat aagctaaaga ccagagcctt 1860
cctgtcaccc ctaaccaagg cataattgaa acaatttttag aatttggaac aagcgtcact 1920
acatttgata ataattagat cttgcatcat aacaccaaaa gtttataaag gcatgtggta 1980
caatgatcaa aatcatgttt tttcttaaaa aaaaaaaaaa gactgtaaat tgtgcaacaa 2040
agatgcattt acctctgtat caactcagga aatctcataa gctggtacca ctcaggagaa 2100
gtttattctt ccagatgacc agcagtagac aaatggatac tgagcagagt cttaggtaaa 2160
agtcttgagg aatatgtggg cattggctctg gccaaagtcta caatgtccca atatcaagga 2220
caaccaccct agcttcttag tgaagacaat gtacagttat ccattagatc aagactacac 2280
ggctctatgag caataatgtg atttctggac attgcccatg tataatcctc actgatgatt 2340
tcaagctaaa gcaaaccacc ttatacagag atctagaatc tctttatgtt ctccagagga 2400
agggtggaaga aaccatgggc aggagtagga attgagtgat aaacaattgg gctaataaag 2460
aaaacttctc ttattgttca gttcatccag attataactt caatgggaca ctttagacca 2520
ttagacaatt gacactggat taaacaaatt cacataatgc caatacaca atgtatttat 2580
agcaacgtat aatttgcaa gatggacttt aaaagatgct gtgtaactaa actgaaataa 2640
ttcaattact tattatttag aatgttaaag cttatgatag tcttttctaa ttcttaacac 2700
tcatacttga aatctttccg agtttcccca gaagagaata tgggattttt ttgacattt 2760
ttgaccatt taataatgct cttgtgttta cctagtatat gtagactttg tcttatgtgt 2820
caaaagtcct aggaaagtgg ttgatgtttc ttatagcaat taaaatttat ttttgaaactg 2880
a 2881

```

5 <210> 36
 <211> 592
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36

```

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

```

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

Gln Gln Met Gly Gln Lys Val Gln Leu Pro Thr Glu Ser Leu Gln Glu
340 345 350

Leu Leu Asp Leu His Arg Asp Ser Glu Arg Glu Ala Ile Glu Val Phe
355 360 365

Ile Arg Ser Ser Phe Lys Asp Val Asp His Leu Phe Gln Lys Glu Leu
370 375 380

Ala Ala Gln Leu Glu Lys Lys Arg Asp Asp Phe Cys Lys Gln Asn Gln
385 390 395 400

Glu Ala Ser Ser Asp Arg Cys Ser Gly Leu Leu Gln Val Ile Phe Ser
405 410 415

Pro Leu Glu Glu Glu Val Lys Ala Gly Ile Tyr Ser Lys Pro Gly Gly
420 425 430

Tyr Arg Leu Phe Val Gln Lys Leu Gln Asp Leu Lys Lys Lys Tyr Tyr
435 440 445

Glu Glu Pro Arg Lys Gly Ile Gln Ala Glu Glu Ile Leu Gln Thr Tyr
450 455 460

Leu Lys Ser Lys Glu Ser Met Thr Asp Ala Ile Leu Gln Thr Asp Gln
465 470 475 480

Thr Leu Thr Glu Lys Glu Lys Glu Ile Glu Val Glu Arg Val Lys Ala
485 490 495

Glu Ser Ala Gln Ala Ser Ala Lys Met Leu Gln Glu Met Gln Arg Lys
500 505 510

Asn Glu Gln Met Met Glu Gln Lys Glu Arg Ser Tyr Gln Glu His Leu
515 520 525

Lys Gln Leu Thr Glu Lys Met Glu Asn Asp Arg Val Gln Leu Leu Lys
530 535 540

Glu Gln Glu Arg Thr Leu Ala Leu Lys Leu Gln Glu Gln Glu Gln Leu
545 550 555 560

Leu Lys Glu Gly Phe Gln Lys Glu Ser Arg Ile Met Lys Asn Glu Ile
565 570 575

Gln Asp Leu Gln Thr Lys Met Arg Arg Arg Lys Ala Cys Thr Ile Ser
580 585 590

<210> 37

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

5 <400> 37
 aggagattga agtgaac 18

10 <210> 38
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido

20 <400> 38
 ttgctcctgt tcctga 16

<210> 39
 <211> 2380
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 39

ctccaggctg	tggaaccttt	gttctttcac	tctttgcaat	aaatcttgct	gctgctcact	60
ctttgggtcc	acactgcctt	tatgagctgt	aacactcact	gggaatgtct	gcagcttcac	120
tcctgaagcc	agcgagacca	cgaacccacc	aggaggaaca	aacaactcca	gacgcgcagc	180
cttaagagct	gtaacactca	ccgcgaaggt	ctgcagcttc	actcctgagc	cagccagacc	240
acgaaccac	cagaaggaag	aaactccaaa	cacatccgaa	catcagaagg	agcaaactcc	300
tgacacgcca	cctttaagaa	ccgtgacact	caacgctagg	gtccgcggct	tcattcttga	360
agtcagtga	accaagaacc	caccaattcc	ggacacgcta	attgtttag	atcatcactt	420
caagggtgcc	atatctttct	agtggaaaaa	ttattctggc	ctccgctgca	tacaaatcag	480
gcaaccagaa	ttctacatat	ataaggcaaa	gtaacatcct	agacatggct	ttagagatcc	540
acatgtcaga	ccccatgtgc	ctcatcgaga	actttaatga	gcagctgaag	gttaatcagg	600
aagctttgga	gatcctgtct	gccattacgc	aacctgtagt	tgtggtagcg	attgtgggcc	660
tctatcgcac	tggcaaatcc	tacctgatga	acaagctggc	tgggaagaac	aagggcttct	720
ctgttgcatc	tacggtgcag	tctcacacca	agggaaattg	gatatggtgt	gtgcctcatc	780
ccaactggcc	aaatcacaca	ttagttctgc	ttgacaccga	gggcctggga	gatgtagaga	840
aggctgacaa	caagaatgat	atccagatct	ttgcactggc	actcttactg	agcagcacct	900
ttgtgtacaa	tactgtgaac	aaaattgatc	agggtgctat	cgacctactg	cacaatgtga	960
cagaactgac	agatctgctc	aaggcaagaa	actcaccgga	ccttgacagg	gttgaagatc	1020
ctgctgactc	tgcgagcttc	ttcccagact	tagtgtggac	tctgagagat	ttctgcttag	1080
gcctggaaat	agatgggcaa	cttgtcacac	cagatgaata	cctggagaat	tcctaaggc	1140
caaagcaagg	tagtgatcaa	agagttcaaa	atttcaattt	gccccgtctg	tgtatacaga	1200
agttctttcc	aaaaaagaaa	tgctttatct	ttgacttacc	tgctcaccaa	aaaaagcttg	1260

```

cccaacttga aacactgcct gatgatgagc tagagcctga atttgtgcaa caagtgcag 1320
aattctgttc ctacatcttt agccattcta tgaccaagac tcttcagggt ggcattcatgg 1380
tcaatggatc tcgtctaaag aacctggtgc tgacctatgt caatgccatc agcagtgggg 1440
atctgccttg catagagaat gcagtcctgg ccttggtcca gagagagaac tcagctgcag 1500
tgcaaaaggc cattgcccac tatgaccagc aaatgggcca gaaagtgcag ctgcccattgg 1560
aaaccctcca ggagctgctg gacctgcaca ggaccagtga gaggaggcc attgaagtct 1620
tcatgaaaaa ctctttcaag gatgtagacc aaagtttcca gaaagaattg gagactctac 1680
tagatgcaaa acagaatgac atttgtaaac ggaacctgga agcatcctcg gattattgct 1740
cggctttact taaggatatt tttggtcctc tagaagaagc agtgaagcag ggaatttatt 1800
ctaagccagg aggccataat ctcttcattc agaaaacaga agaactgaag gcaaagtact 1860
atcgggagcc tcggaaagga atacaggctg aagaagttct gcagaaatat ttaaagtcca 1920
aggagtctgt gagtcatgca atattacaga ctgaccaggc tctcacagag acggaaaaaa 1980
agaagaaaga ggcacaagtg aaagcagaag ctgaaaaggc tgaagcgcaa aggttggcgg 2040
cgattcaaag gcagaacgag caaatgatgc aggagagggg gagactccat caggaacaag 2100
tgagacaaat ggagatagcc aaacaaaatt ggctggcaga gcaacagaaa atgcaggaac 2160
aacagatgca ggaacaggct gcacagctca gcaaacatt ccaagctcaa aatagaagcc 2220
ttctcagtga gctccagcac gccagagga ctgttaataa cgatgatcca tgtgttttac 2280
tctaaagtgc taaatatggg agtttccttt ttttactctt tgtcactgat gacacaacag 2340
aaaagaaact gtagacctg ggacaatcaa catttaata 2380

```

<210> 40
 <211> 586
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 40

```

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

```

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

```

          355              360              365
Asn Ser Phe Lys Asp Val Asp Gln Ser Phe Gln Lys Glu Leu Glu Thr
 370              375              380

Leu Leu Asp Ala Lys Gln Asn Asp Ile Cys Lys Arg Asn Leu Glu Ala
 385              390              395

Ser Ser Asp Tyr Cys Ser Ala Leu Leu Lys Asp Ile Phe Gly Pro Leu
          405              410              415

Glu Glu Ala Val Lys Gln Gly Ile Tyr Ser Lys Pro Gly Gly His Asn
          420              425              430

Leu Phe Ile Gln Lys Thr Glu Glu Leu Lys Ala Lys Tyr Tyr Arg Glu
          435              440              445

Pro Arg Lys Gly Ile Gln Ala Glu Glu Val Leu Gln Lys Tyr Leu Lys
          450              455              460

Ser Lys Glu Ser Val Ser His Ala Ile Leu Gln Thr Asp Gln Ala Leu
 465              470              475              480

Thr Glu Thr Glu Lys Lys Lys Lys Glu Ala Gln Val Lys Ala Glu Ala
          485              490              495

Glu Lys Ala Glu Ala Gln Arg Leu Ala Ala Ile Gln Arg Gln Asn Glu
          500              505              510

Gln Met Met Gln Glu Arg Glu Arg Leu His Gln Glu Gln Val Arg Gln
          515              520              525

Met Glu Ile Ala Lys Gln Asn Trp Leu Ala Glu Gln Gln Lys Met Gln
          530              535              540

Glu Gln Gln Met Gln Glu Gln Ala Ala Gln Leu Ser Thr Thr Phe Gln
          545              550              555              560

Ala Gln Asn Arg Ser Leu Leu Ser Glu Leu Gln His Ala Gln Arg Thr
          565              570              575

Val Asn Asn Asp Asp Pro Cys Val Leu Leu
          580              585

```

<210> 41
 <211> 1051
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 41

```

ggaccgccgc ctggttaaag gcgcttattt cccaggcagc cgctgcagtc gccacacctt    60
tgccccctgct gcgatgaccc tgtcgccact tctgctgttc ctgccaccgc tgctgctgct    120

```

```

gctggacgtc cccacggcgg cgggtgcaggc gtccccctctg caagcgtag acttctttgg 180
gaatgggcca ccagttaact acaagacagg caatctatac ctgcgggggc ccctgaagaa 240
gtccaatgca ccgcttgta atgtgacct ctactatgaa gcactgtgcg gtggctgccg 300
agccttctctg atccgggagc tcttcccaac atggctgttg gtcatggaga tcctcaatgt 360
cacgctggtg ccctacggaa acgcacagga acaaaatgtc agtggcagggt gggagttcaa 420
gtgccagcat ggagaagagg agtgcaaatt caacaagggt gaggcctgcg tgttgatga 480
acttgacatg gagctagcct tcctgacatg tgtctgcatg gaagagtttg aggacatgga 540
gagaagtctg ccactatgcc tgcagctcta cgcgccagggt ctgtcgcag acactatcat 600
ggagtgtgca atgggggacc gcggcatgca gctcatgcac gccaacgccc agcggacaga 660
tgctctccag ccaccacag agtatgtgcc ctgggtcacc gtcaatggga aacccttgga 720
agatcagacc cagctcctta cccttgctg ccagtgtac cagggaaga agcggatgt 780
ctgcccttcc tcaaccagct ccctcaggag tgtttgcttc aagtgtggc cggtagctg 840
cggagagctc atggaaggcg agtgggaacc cggctgcctg ccttttttcc tgatccagac 900
cctcggcacc tgctacttac caactggaaa attttatgca tcccatgaag cccagataca 960
caaaattcca ccccatgatc aagaatcctg ctccactaag aatggtgcta aagtaaaact 1020
agtttaataa gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1051

```

<210> 42
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 42

```

Met Thr Leu Ser Pro Leu Leu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu
1      5      10      15

Leu Asp Val Pro Thr Ala Ala Val Gln Ala Ser Pro Leu Gln Ala Leu
20     25     30

Asp Phe Phe Gly Asn Gly Pro Pro Val Asn Tyr Lys Thr Gly Asn Leu
35     40     45

Tyr Leu Arg Gly Pro Leu Lys Lys Ser Asn Ala Pro Leu Val Asn Val
50     55     60

Thr Leu Tyr Tyr Glu Ala Leu Cys Gly Gly Cys Arg Ala Phe Leu Ile
65     70     75     80

Arg Glu Leu Phe Pro Thr Trp Leu Leu Val Met Glu Ile Leu Asn Val
85     90     95

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

```

Trp Glu Phe Lys Cys Gln His Gly Glu Glu Glu Cys Lys Phe Asn Lys
115 120 125
Val Glu Ala Cys Val Leu Asp Glu Leu Asp Met Glu Leu Ala Phe Leu
130 135 140
Thr Ile Val Cys Met Glu Glu Phe Glu Asp Met Glu Arg Ser Leu Pro
145 150 155 160
Leu Cys Leu Gln Leu Tyr Ala Pro Gly Leu Ser Pro Asp Thr Ile Met
165 170 175
Glu Cys Ala Met Gly Asp Arg Gly Met Gln Leu Met His Ala Asn Ala
180 185 190
Gln Arg Thr Asp Ala Leu Gln Pro Pro His Glu Tyr Val Pro Trp Val
195 200 205
Thr Val Asn Gly Lys Pro Leu Glu Asp Gln Thr Gln Leu Leu Thr Leu
210 215 220
Val Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Lys Lys Pro Asp Val Cys Pro Ser Ser
225 230 235 240
Thr Ser Ser Leu Arg Ser Val Cys Phe Lys
245 250

- 5 <210> 43
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 43
ctacaagaca ggcaatc 17
- 15 <210> 44
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
- <400> 44
ttcatccaac acgcagg 17
- 25 <210> 45
<211> 875
<212> ADN
<213> Homo sapiens
- 30 <400> 45

```

99ttgctaag gagtgggtgc ctcagaatca ggctgcaatg ggcattgtct gtgcacaatg      60

ttcctttatt ctgctgctgt ccataataag ggctcgtcca cctcccttcc tcttctgccc      120
attgagcagt caaagaactg aaagtcctta taagcctgtg cacctgggcc tgggccctac      180
agataaggta gctgctattg ctatggcccg catcattgac ctggtgccct gggacgatgg      240
ctccacacat gtgtatgcct ccccgcccat cctgcttccc atggagcggc agcgcaacca      300
gctggcgggc gtgaagcagc agctctacca cccagccctg cccaccctgc gccacatgga      360
cagggacacc gtcaaggcct gccttctga tgagcactgc cagtccacca cctactgccg      420
caaagatgaa ttgacaacg cccattttac actccttggg gtccccaaca aacccctgca      480
gtgtttggac atcacggcca caggccagaa gcttcgcaac aggtaccacg agggaaagct      540
ggcgcccatc gcgcaggca tcaaccgagt ggactggccc tgcttcacgc gcgccatcga      600
ggactggctc cacttcgtgt cctcggcccg ggagtccaag ctgccttgcc tgaggaagcg      660
agcggagggt ctcagcggct acgcggtgcg gtacttgaag cccgacgtga cccagacctg      720
gcggtactgc ctcaaccaga accccagcct ggaccgctac ggacagaagc cctgccttt      780
cgactccctg aacactttcc gaagcttcgg ctccagctac agtcgtgtca actacctgac      840
ccccctggcat taatctctgg aaaggaggct gactc      875

```

<210> 46
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 46

```

Met Gly Ile Val Cys Ala Gln Cys Ser Phe Ile Leu Leu Leu Ser Ile
1      5      10      15

Ile Arg Ala Arg Pro Pro Pro Phe Leu Phe Cys Pro Leu Ser Ser Gln
20     25     30

Arg Thr Glu Ser Pro Tyr Lys Pro Val His Leu Gly Leu Gly Pro Thr
35     40     45

Asp Lys Val Ala Ala Ile Ala Met Ala Arg Ile Ile Asp Leu Val Pro
50     55     60

Trp Asp Asp Gly Ser Thr His Val Tyr Ala Ser Pro Ala Ile Leu Leu
65     70     75     80

Pro Met Glu Arg Gln Arg Asn Gln Leu Ala Gly Val Lys Gln Gln Leu
85     90     95

Tyr His Pro Ala Leu Pro Thr Leu Arg His Met Asp Arg Asp Thr Val
100    105    110

Lys Ala Cys Leu Pro Asp Glu His Cys Gln Ser Thr Thr Tyr Cys Arg
115    120    125

```

Lys Asp Glu Phe Asp Asn Ala His Phe Thr Leu Leu Gly Val Pro Asn
130 135 140

Lys Pro Leu Gln Cys Leu Asp Ile Thr Ala Thr Gly Gln Lys Leu Arg
145 150 155 160

Asn Arg Tyr His Glu Gly Lys Leu Ala Pro Ile Ala Pro Gly Ile Asn
165 170 175

Arg Val Asp Trp Pro Cys Phe Thr Arg Ala Ile Glu Asp Trp Ser His
180 185 190

Phe Val Ser Ser Ala Gly Glu Phe Lys Leu Pro Cys Leu Arg Lys Arg
195 200 205

Ala Glu Gly Leu Ser Gly Tyr Ala Val Arg Tyr Leu Lys Pro Asp Val
210 215 220

Thr Gln Thr Trp Arg Tyr Cys Leu Asn Gln Asn Pro Ser Leu Asp Arg
225 230 235 240

Tyr Gly Gln Lys Pro Leu Pro Phe Asp Ser Leu Asn Thr Phe Arg Ser
245 250 255

Phe Gly Ser Ser Tyr Ser Arg Val Asn Tyr Leu Thr Pro Trp His
260 265 270

- 5 <210> 47
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
<400> 47
tccaccacct actgccgcaa ag 22
- 15 <210> 48
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido
<400> 48
accctccgct cgcttcctca 20
- 25 <210> 49
<211> 956
<212> ADN
<213> Homo sapiens
- 30 <400> 49
gggtgctaag gagtgggtgc ctcagaatca ggctgcaatg ggcattgtct gtgcacaatg 60

```

ttcctttatt ctgctgctgt ccataataag ggctcgtcca cctcccttcc tcttctgccc 120
attgagcagt caaagaactg aaagtcctta taagcctgtg cacctgggcc tgggccctac 180
agataaggta gctgctattg ctatggcccg catcattgac ctggtgccct gggacgatgg 240
ctccacacat gtgtatgcct ccccggccat cctgcttccc atggagcggc agcgcaacca 300
gctggcgggc gtgaagcagc agctctacca cccagccctg cccaccctgc gccacatgga 360
cagggacacc gtcaaggcct gccttctga tgagcactgc cagtccacca cctactgccg 420
caaagatgaa ttgacaacg cccattttac actccttggg gtccccaaca aaccctgca 480
gtgtttggac atcaccgcca caggccagaa gcttcgcaac aggtaccacg agggaaagct 540
ggcgcccatc gcgccaggca tcaaccgagt ggactggccc tgcttcacgc gcgccatcga 600
ggactggccc cacttcgtgt cctcggccgg ggagttcaag ctgccttgcc tgagggaagcg 660
agcggagggt ctacgaggct acgcggtgcg gtacttgaag cccgacgtga cccagacctg 720
gcggcaggaa gccctgtgtg gggcgtgggc agggcgtccg tgctcccccg actcaccgcg 780
ccccatccc tgctgccgc ctgactctg cctcaaccag aaccccagcc tggaccgcta 840
cggacagaag cccctgcctt tcgactccct gaacacttcc cgaagcttcg gctccagcta 900
cagtcgtgtc aactacctga cccctggca ttaatctctg gaaaggaggc tgactc 956

```

<210> 50
 <211> 298
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 50

```

Met Gly Ile Val Cys Ala Gln Cys Ser Phe Ile Leu Leu Leu Ser Ile
 1          5          10          15

Ile Arg Ala Arg Pro Pro Pro Phe Leu Phe Cys Pro Leu Ser Ser Gln
          20          25          30

Arg Thr Glu Ser Pro Tyr Lys Pro Val His Leu Gly Leu Gly Pro Thr
          35          40          45

Asp Lys Val Ala Ala Ile Ala Met Ala Arg Ile Ile Asp Leu Val Pro
 50          55          60

Trp Asp Asp Gly Ser Thr His Val Tyr Ala Ser Pro Ala Ile Leu Leu
65          70          75          80

Pro Met Glu Arg Gln Arg Asn Gln Leu Ala Gly Val Lys Gln Gln Leu
          85          90          95

Tyr His Pro Ala Leu Pro Thr Leu Arg His Met Asp Arg Asp Thr Val
          100          105          110

Lys Ala Cys Leu Pro Asp Glu His Cys Gln Ser Thr Thr Tyr Cys Arg

```

115 120 125

Lys Asp Glu Phe Asp Asn Ala His Phe Thr Leu Leu Gly Val Pro Asn
130 135 140

Lys Pro Leu Gln Cys Leu Asp Ile Thr Ala Thr Gly Gln Lys Leu Arg
145 150 155 160

Asn Arg Tyr His Glu Gly Lys Leu Ala Pro Ile Ala Pro Gly Ile Asn
165 170 175

Arg Val Asp Trp Pro Cys Phe Thr Arg Ala Ile Glu Asp Trp Ser His
180 185 190

Phe Val Ser Ser Ala Gly Glu Phe Lys Leu Pro Cys Leu Arg Lys Arg
195 200 205

Ala Glu Gly Leu Ser Gly Tyr Ala Val Arg Tyr Leu Lys Pro Asp Val
210 215 220

Thr Gln Thr Trp Arg Gln Glu Ala Leu Cys Gly Ala Trp Ala Gly Arg
225 230 235 240

Pro Cys Ser Pro Asp Ser Pro Arg Pro Tyr Pro Cys Cys Pro Pro Gln
245 250 255

Tyr Cys Leu Asn Gln Asn Pro Ser Leu Asp Arg Tyr Gly Gln Lys Pro
260 265 270

Leu Pro Phe Asp Ser Leu Asn Thr Phe Arg Ser Phe Gly Ser Ser Tyr
275 280 285

Ser Arg Val Asn Tyr Leu Thr Pro Trp His
290 295

5 <210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

10 Cys Ser Lys Asp Ser Arg Gly Ile Ala Asp Pro Asn Gln Ser Ala Lys
1 5 10 15

15 <210> 52
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

20 Cys Glu Glu Asp Ser Lys Ile Lys Gly Ile His Asp Glu
1 5 10

25 <210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Cys Lys Leu Arg Asn Arg Ile Trp Gly Met Val Asn
1 5 10

1 S 10

5 <210> 54
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 54

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

15 <210> 55
<211> 667
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 55

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

Ile Val His Glu Tyr Asp Ser Ala Ala Ser Ile Ser Thr Cys Asn Gly
115 120 125

Leu Arg Gly Phe Phe Arg Ile Asn Asp Gln Arg Tyr Leu Ile Glu Pro
130 135 140

Val Lys Tyr Ser Asp Glu Gly Glu His Leu Val Phe Lys Tyr Asn Leu
145 150 155 160

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

Arg Lys Thr Val Pro Gly Asp Asn Glu Ser Glu Glu Asp Ser Lys Ile
180 185 190

Lys Gly Ile His Asp Glu Lys Tyr Val Glu Leu Phe Ile Val Ala Asp
195 200 205

Asp Thr Val Tyr Arg Arg Asn Gly His Pro His Asn Lys Leu Arg Asn
210 215 220

Arg Ile Trp Gly Met Val Asn Phe Val Asn Met Ile Tyr Lys Thr Leu
225 230 235 240

Asn Ile His Val Thr Leu Val Gly Ile Glu Ile Trp Thr His Glu Asp
245 250 255

Lys Ile Glu Leu Tyr Ser Asn Ile Glu Thr Thr Leu Leu Arg Phe Ser
260 265 270

Phe Trp Gln Glu Lys Ile Leu Lys Thr Arg Lys Asp Phe Asp His Val
275 280 285

Val Leu Leu Ser Gly Lys Trp Leu Tyr Ser His Val Gln Gly Ile Ser
290 295 300

Tyr Pro Gly Gly Met Cys Leu Pro Tyr Tyr Ser Thr Ser Ile Ile Lys
305 310 315 320

Asp Leu Leu Pro Asp Thr Asn Ile Ile Ala Asn Arg Met Ala His Gln
325 330 335

Leu Gly His Asn Leu Gly Met Gln His Asp Glu Phe Pro Cys Thr Cys
340 345 350

Pro Ser Gly Lys Cys Val Met Asp Ser Asp Gly Ser Ile Pro Ala Leu
355 360 365

Lys Phe Ser Lys Cys Ser Gln Asn Gln Tyr His Gln Tyr Leu Lys Asp
370 375 380

```

Tyr Lys Pro Thr Cys Met Leu Asn Ile Pro Phe Pro Tyr Asn Phe His
385          390          395          400

Asp Phe Gln Phe Cys Gly Asn Lys Lys Leu Asp Glu Gly Glu Glu Cys
          405          410          415

Asp Cys Gly Pro Ala Gln Glu Cys Thr Asn Pro Cys Cys Asp Ala His
          420          425          430

Thr Cys Val Leu Lys Pro Gly Phe Thr Cys Ala Glu Gly Glu Cys Cys
          435          440          445

Glu Ser Cys Gln Ile Lys Lys Ala Gly Ser Ile Cys Arg Pro Ala Lys
          450          455          460

Asp Glu Cys Asp Phe Pro Glu Met Cys Thr Gly His Ser Pro Ala Cys
465          470          475          480

Pro Lys Asp Gln Phe Arg Val Asn Gly Phe Pro Cys Lys Asn Ser Glu
          485          490          495

Gly Tyr Cys Phe Met Gly Lys Cys Pro Thr Arg Glu Asp Gln Cys Ser
          500          505          510

Glu Leu Phe Asp Asp Asp Ala Ile Glu Ser His Asp Ile Cys Tyr Lys
          515          520          525

Met Asn Thr Lys Gly Asn Lys Phe Gly Tyr Cys Lys Asn Lys Glu Asn
          530          535          540

Arg Phe Leu Pro Cys Glu Glu Lys Asp Val Arg Cys Gly Lys Ile Tyr
545          550          555          560

Cys Thr Gly Gly Glu Leu Ser Ser Leu Leu Gly Glu Asp Lys Thr Tyr
          565          570          575

His Leu Lys Asp Pro Gln Lys Asn Ala Thr Val Lys Cys Lys Thr Ile
          580          585          590

Phe Leu Tyr His Asp Ser Thr Asp Ile Gly Leu Val Ala Ser Gly Thr
          595          600          605

Lys Cys Gly Glu Gly Met Val Cys Asn Asn Gly Glu Cys Leu Asn Met
          610          615          620

Glu Lys Val Tyr Ile Ser Thr Asn Cys Pro Ser Gln Cys Asn Glu Asn
625          630          635          640

Pro Val Asp Gly His Gly Leu Gln Cys His Cys Glu Glu Gly Gln Ala
          645          650          655

Pro Val Ala Cys Glu Glu Thr Leu His Val Thr
          660          665

```

<210> 56
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 56

ES 2 532 410 T3

Ile Ser Thr Asn Cys Pro Ser Gln Cys Asn Glu Asn Pro Val Asp Gly
1 5 10 15
His Gly Leu Gln Cys His Cys Glu Glu Gly Gln Ala Pro Val Ala Cys
20 25 30
Glu Glu Thr Leu His Val Thr
35

5 <210> 57
<211> 62
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

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

10

15 <210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Ala Pro Gln Lys Ser Pro Trp Leu Thr Lys Pro Cys
1 5 10

20

25 <210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Cys Pro Leu Gln Pro Ser His Phe Leu Asp Ile Ser Glu Asp
1 5 10

30 <210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35 <400> 60

Cys Ile Tyr Ser Thr Glu Ile His Tyr Ser Ser Lys
1 5 10

40 <210> 61
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 61

```
gcagcctcac tgtcctgtct tgaacatcct ccaccaaagt gtgaacacag gtggcatggg    60
cttcgtaacg aataagagcg ctttcaaagc aggagattcc ctgtacctgc gaagggcctt    120
cgtgaacaac cttggagagg aaaggagaac caggattcag atccaaagca tccagaaggc    180
tttagacatc cagatcaggg agattgatag agaaaaagca gccctgaaga gatttttggg    240
aaagcttcac aagacaactg gctattttcc tcaaaagcca ttgtggtgac tgatgctgtg    300
ccaccatagg ggacgagttc atctgaaaca tccaatacag acagaacaca cctgggtctc    360
cttctgtatc tctctgtgac ccaagaaagc agtagaagtg gctactggga caagccaaaa    420
aagaaaaaaa aggactagat aattgaggac acaaatggac tgcctctaaa ataataaaca    480
aaacctccta caaaagagag                                     500
```

5 <210> 62
 <211> 2256
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 62

```
atgcggctga tgggccccct gagcctgaga gtagggatga ccctggaagc ggcgctagtg    60
ctgatccgca ggtccccgcg cttccgcccag agccgcgacc cggcttggtc caccagctt    120
cggggcctgc agggagcgct gcttcttctg agcctgagtc tgggaccctc tttgcagtgt    180
ggctgtgggg gcgctggtcc catcacggcc tttttcataa agcacatggt gccaaactgtt    240
agtggatcta ccatcctgga ggatgatagc cctcttctaa cagctccact aggcagtgcc    300
ccagtaggga ctctgtgtag gcgcctcac cccacatttc cttccacac tgccttagca    360
gaggttctcc atgagggcgc tgcccctgca gcaaacttct gcctggacat ccaggaaccg    420
ccccagtggg cagctgccgc gctgttgcta ggcaacagcg tgcgagctca gatcagcgtg    480
gggtggagga gaagtggagt ttggaagtgc aggggcacag gggcacaggc ccacgactgc    540
agcgggatgg accagtactg catcctgggc cgcacgggg agggcgccca cggcatcgtc    600
ttcaaggcca agcacgtgga gccgaggggt ggctggcagt gtctgccttc tatcctgcag    660
actggcgaga tagttgcctt caagaagggt gccctaaggc ggttggagga cggcttcctt    720
```

```

aaccaggccc tcggggagat taaggctctg caggagatgg aggacaatca gtatgtggta 780
caactgaagg ctgtgttccc acacggtgga ggctttgtgc tggcctttga gttcatgctg 840
tcggatctgg ccgaggtggt gcgccatgcc cagaggccac tagcccaggc acaggtcaag 900
agctacctgc agatgtctgt caagggtgtc gccttctgcc atgccaacaa cattgtacat 960
cgggacctga aacctgccaa cctgctcatc agcgctcag gccagctcaa gatagcggac 1020
tttggcctgg ctcgagtctt ttccccagac ggcagccgcc tctacacaca ccaggtggcc 1080
accaggtggt accgagcccc cgagctcctg tatggtgccc gccagtatga ccagggcgctc 1140
gatctgtggt ctgtgggctg catcatgggg gagctgttga atgggtcccc ctttttccc 1200
ggcaagaacg atattgaaca gctttgtctat gtgcttcgca tcttgggcac cccaaacctt 1260
caagtctggc cggagctcac tgagctgccg gactacaaca agatctcctt taaggagcag 1320
gtgcccattg ccctggagga ggtgctgcct gacgtctctc cccaggcatt ggatectgtg 1380
ggtcaattcc ttctctaccc tcctcaccag cgcctcgag cttccaagct gtgggagccc 1440
caggagagag gcaaggccga ctttggggtc aagcaaagct tcctggtgga gggcaggttt 1500
aagcatgaga tgtttgagga ggtgttcgct gaagagagaa atgctcccc ctctgcccat 1560
ccatctgagc tgccgattcc tcagcgtcta gggggacctg cccccaaggc ccatccaggg 1620
cccccccaca tccatgactt ccacgtggac cggcctcttg aggagtcgct gttgaacca 1680
gagctgattc ggcccttcat cctggagggc ccttgcgagg gttggtctcg aggcagaggt 1740
catgttccca gccaagagta tgagaacatc cagtcgagca gaggagattc atggcctgtg 1800
ctcgtttcac tgacctgcat gttctggaag gagccaggac agcagcctac cccgcaagct 1860
gcccagaagc cccggatggc ccctcagcca gctgaaacca ccgtccactg ggaagatggc 1920
tacttgaggc cctctggagg ggaggggggt gttcacgaag gcccttcgca ggtacagggg 1980
atctcctgct ttgaaggcgc tcttattcgt tacgaagccc atgccacctg tgttcacact 2040
ttggtggagg atgttcaaga caggacacat ctactggccc ctctaaagc ctttgectgg 2100
ctgctcctgc aagagcatgc acaaagcaca gcctccactg ccttgccctg gaacactttg 2160
gtcctccag cacagccaat gctcaactca acaggacaaa gctgcaggcc cagtcccaaa 2220
ccgccagggt gtgagaatat agctcaggag tattga 2256

```

<210> 63
 <211> 751
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63

```

Met Arg Leu Met Gly Pro Leu Ser Leu Arg Val Gly Met Thr Leu Glu
 1          5          10          15

Ala Ala Leu Val Leu Ile Arg Arg Ser Pro Arg Ser Arg Gln Ser Arg
          20          25          30

```

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

Met Leu Leu Lys Gly Val Ala Phe Cys His Ala Asn Asn Ile Val His
305 310 315 320

Arg Asp Leu Lys Pro Ala Asn Leu Leu Ile Ser Ala Ser Gly Gln Leu
325 330 335

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val Phe Ser Pro Asp Gly Ser
340 345 350

Arg Leu Tyr Thr His Gln Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu
355 360 365

Leu Leu Tyr Gly Ala Arg Gln Tyr Asp Gln Gly Val Asp Leu Trp Ser
370 375 380

Val Gly Cys Ile Met Gly Glu Leu Leu Asn Gly Ser Pro Leu Phe Pro
385 390 395 400

Gly Lys Asn Asp Ile Glu Gln Leu Cys Tyr Val Leu Arg Ile Leu Gly
405 410 415

Thr Pro Asn Pro Gln Val Trp Pro Glu Leu Thr Glu Leu Pro Asp Tyr
420 425 430

Asn Lys Ile Ser Phe Lys Glu Gln Val Pro Met Pro Leu Glu Glu Val
435 440 445

Leu Pro Asp Val Ser Pro Gln Ala Leu Asp Leu Leu Gly Gln Phe Leu
450 455 460

Leu Tyr Pro Pro His Gln Arg Ile Ala Ala Ser Lys Leu Trp Glu Pro
465 470 475 480

Gln Glu Arg Gly Lys Ala Asp Phe Gly Val Lys Gln Ser Phe Leu Val
485 490 495

Glu Gly Arg Phe Lys His Glu Met Phe Glu Glu Val Phe Ala Glu Glu
500 505 510

Arg Asn Ala Pro Leu Pro Ala His Pro Ser Glu Leu Pro Ile Pro Gln
515 520 525

Arg Leu Gly Gly Pro Ala Pro Lys Ala His Pro Gly Pro Pro His Ile
530 535 540

His Asp Phe His Val Asp Arg Pro Leu Glu Glu Ser Leu Leu Asn Pro
545 550 555 560

Glu Leu Ile Arg Pro Phe Ile Leu Glu Gly Pro Cys Glu Gly Trp Ser
565 570 575

Arg Gly Arg Gly His Val Pro Ser Gln Glu Tyr Glu Asn Ile Gln Ser
580 585 590

Ser Arg Gly Asp Ser Trp Pro Val Leu Val Ser Leu Thr Cys Met Phe
595 600 605

Trp Lys Glu Pro Gly Gln Gln Pro Thr Pro Gln Ala Ala Gln Lys Pro
610 615 620

Arg Met Ala Pro Gln Pro Ala Glu Thr Thr Val His Trp Glu Asp Gly
625 630 635 640

Tyr Leu Glu Ala Ser Gly Gly Glu Gly Val Val His Glu Gly Pro Ser
645 650 655

Gln Val Gln Gly Ile Ser Cys Phe Glu Gly Ala Leu Ile Arg Tyr Glu
660 665 670

Ala His Ala Thr Cys Val His Thr Leu Val Glu Asp Val Gln Asp Arg
675 680 685

Thr His Leu Leu Ala Pro Pro Lys Ala Phe Ala Trp Leu Leu Leu Gln
690 695 700

Glu His Ala Gln Ser Thr Ala Ser Thr Ala Leu Pro Gly Asn Thr Leu
705 710 715 720

Ala Pro Pro Ala Gln Pro Met Leu Asn Ser Thr Gly Gln Ser Cys Arg
725 730 735

Pro Ser Pro Lys Pro Pro Gly Cys Glu Asn Ile Ala Gln Glu Tyr
740 745 750

5 <210> 64
<211> 455
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 64

tcagaccgac agtcaggcag aagcagggcc cccggtctgt ctaggcttca ggatgcctaa 60
gaagctctcg gtgggcagcc agtgctccag aaccaggggg ttgttggtggg caggtctctg 120
gggaggcctg agggggccaca cgggtgctctg ggtgtggggg ctgcatctac atacgactca 180
taggcacctg ccattggggc gatttgtgat ggtttagggg aacagggtct gcccttggat 240
gggctggcct acagtcaggg gccttccttg tctgtcttac tttccccgct ctgccagagt 300
gaacccaagg atgccgccag cctcacccca gtgggtggca gttacgccgg catggaactc 360
agactcaccg gcacgcatga cttccaaccg tccacacatc ttgcaccca cagtatctgc 420
ttcagagaat gtattctaaa taataaaaat cataa 455

10

15 <210> 65
<211> 746
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 65

```

cccactttgc tggatgaagc tctgtgaact cttcctgggt cttagtactg cctaattcat    60
gaatccttct ttgctcaaat gaactcaaag ttaattttaa gtttttattc taacatgaga    120
ctctttctcc catgagactt tgcagtggg agaacagtcg ctaattaaca gccagttctt    180
gaaatcacgc agtcctgaaa tccagctgat gctgctcagc agagaagcag atgtttggag    240
gttaaaacaa agtcacaagt ctgaccacac ctcaaagggg gaagattatg caagagcaaa    300
agcacgagat ggaaaccatg gggccatctt atagtctgtc tgccggagaa agatgaacac    360
aaatcctcgt gcagaaaagt gtgacactaa aagaaccaac ctgatactac tatccttaga    420
aaagcctgca tacaagggtg gctgtcatct gggaatgtag gtgatcaaga gttctctcca    480
ctgacataaa ctttgtttta ataataagga tgactcattg tgactagact atgcaataaa    540
tgggatgtgt gttaaacatc tcctttcctt ctgggagtct ggaattttgg tgtatgctaa    600
acagtgggtg cctgcaagac cagcctcaaa taaaaaccct gggcactgag tctctaaaaa    660
gactcccagt aggcaatatt tcacacgtgt tctcacaac ttactgctgg aggaattatg    720
cacgccttgc atgactctat tggaaa                                746

```

5
 <210> 66
 <211> 782
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 66

```

gcacgagaga tgttataata attttcaaaa gaaggtaaaa tcatgactca tatggatata    60
aaaatgaaca ccttgttatg gattgaactg tgtgccccta aaagatatgt tgaagcctga    120
actcccagta cctgagaatg tgaccatgtt tggaaatagt gtctttgcag gtttaatcaa    180
gttaagatga ggtcattaga tgggacctaa tttaatatgg ctgatgccct tataagaaga    240
gggaattttg gacacagaca tacaaggagg acgccatgtg aagacacagt tggaaaagca    300
gggaagagat ggccttgtgt ataaggaggc agagactgga gttatgctgc cacaagccaa    360
ggaacaactg gggctacctg agctggaaga ggcgaggaag gattctcccc tagaggggtc    420
tgagggagcg tggacctgcc aacaacttgg tttcagattt ctagtctcca gaactatgca    480
gtaataaatt tctgttgttt taagccaccc agtttgtggc actttgttac gtcagccctg    540
tgaaacaaac aaacaacaa acaaaaaaca agttaaatat tttatttaac tcataatatg    600
gaaataggtg aggtgttaca accaattcaa aaaagaagtg aaaaataagc ccaaatgtat    660
atagagtaaa ggaatgttga aatgaatgtg caaatggaag caaaactaga ttctcctaca    720
atgggacaga aaagtcaatt gaacctctac tggacagaac ataatttgca tgtgtataga    780
aa                                782

```

10
 <210> 67
 <211> 525
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 67

```

gcaccagggt tctggttaagg ggcaattttg tgtttgcctg ttctttggga atatcacctg 60
gagatagatg gattcccaga cccaccaaat ctaggtttta gaccaaaaaa gaatgtttta 120
ttattagaat tgagtatatc tcaggtcctc ttccattact acaacacaaa ataaatctgg 180
gggccaggaa cgggtggctca cacctgtaat cccagagtgc taggattaca agcaacaagc 240
atgagctacc acgctcggcc tatgcatctc agtcttaaat ttcttcttag gtggatttag 300
gggtttgtgc tcgtggccct aaaaatgaac atgagaaagg cagggagtac ctgcttagtt 360
gcaataggcc ttgtttaggc taaaaataag ctcgatacct gtattttata tactgtaaag 420
agcattaacc ataacctgcc tgcaacagcc tctgtaggta gaaacaatta tggaggtgtc 480
aagtaagaat aaagagctga taacatcaaa aaaaaaaaaa aaaaa 525

```

5 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68

10 Ala Pro Gln Lys Ser Pro Trp Leu Thr Lys Pro
 1 5 10

15 <210> 69
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69

20 Pro Leu Gln Pro Ser His Phe Leu Asp Ile Ser Glu Asp
 1 5 10

25 <210> 70
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena sentido de ARNpi

30 <220>
 <221> característica nueva
 <222> (1)..(19)
 <223> bases de ribonucleótidos

35 <400> 70
 ccaugagagu agccagcaat t 21

40 <210> 71
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> cadena antisentido de ARNpi

45 <220>
 <221> característica nueva
 <222> (1)..(19)

<223> bases de ribonucleótidos
 <400> 71
 5 uugcuggcua cucucaugga g 21
 <210> 72
 <211> 21
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cadena sentido de ARNpi
 <220>
 15 <221> característica nueva
 <222> (1)..(19)
 <223> bases de ribonucleótidos
 <400> 72
 20 gguucaggac aaaguccaat t 21
 <210> 73
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena antisentido de ARNpi
 <220>
 30 <221> característica nueva
 <222> (1)..(19)
 <223> bases de ribonucleótidos
 <400> 73
 35 uuggacuuug uccugaaccg g 21
 40

Reivindicaciones

- 5 1. Un método para diagnosticar o hacer seguimiento a una enfermedad cancerosa **caracterizada por** un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, cuyo método comprende detectar o determinar la cantidad
 - (i) de un ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor, y/o
 - (ii) del antígeno asociado al tumor,
- 10 en una muestra biológica,
- 15 con dicho antígeno asociado al tumor que tiene una secuencia codificada por un ácido nucleico que se selecciona del grupo que consiste de:
 - (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, y
 - (b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),
- en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos.
- 20 2. El método como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que dicho seguimiento de dicha enfermedad comprende la determinación de la regresión, el curso o el inicio de dicha enfermedad en una muestra de un paciente que tiene dicha enfermedad o se sospecha que puede padecer dicha enfermedad.
- 25 3. Un anticuerpo que se enlaza específicamente a una proteína o polipéptido, siendo dicha proteína o polipéptido codificada por un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, en la que se acopla el anticuerpo a un agente de diagnóstico, para uso en un método de diagnóstico o seguimiento de una enfermedad cancerosa **caracterizada por** un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, cuyo método comprende la administración de dicho anticuerpo,
- 30 teniendo dicho antígeno asociado al tumor una secuencia codificada por un ácido nucleico que se selecciona entre el grupo que consiste de:
 - (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5,
 - (b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),
- 35 en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos.
- 40 4. El anticuerpo para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, quimérico o humanizado, o es un fragmento de un anticuerpo, dicho fragmento se enlaza específicamente a la proteína de acuerdo con la reivindicación 3.
- 45 5. El método como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, o el anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que dicha proteína o polipéptido o dicho antígeno asociado al tumor comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 51, 52, 53, 54, 55, 56 y 57.
- 50 6. Uso de un kit para el diagnóstico de una enfermedad cancerosa en una muestra obtenida de un paciente, siendo dicha enfermedad cancerosa **caracterizada por** un aumento de la expresión de un antígeno asociado al tumor en comparación con el estado en un individuo sano, cuyo kit comprende agentes para detectar o determinar la cantidad
 - (i) de un ácido nucleico que codifica para el antígeno asociado al tumor, y/o
 - (ii) del antígeno asociado al tumor,
- 55 teniendo dicho antígeno asociado al tumor una secuencia codificada por un ácido nucleico que se selecciona entre el grupo que consiste de:
 - (a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, y
 - (b) un ácido nucleico que es al menos 95% idéntico al ácido nucleico de (a),
- 60 en donde el cáncer es un cáncer de próstata, un carcinoma de próstata o una metástasis de los mismos y en donde dicho agente para detectar o determinar la cantidad de dicho ácido nucleico es una sonda de oligo o polinucleótido o un cebador que comprende una secuencia de 10-30 nucleótidos contiguos de dicho ácido nucleico, y en donde dicho agente para detectar o determinar la cantidad de dicho antígeno asociado al tumor es un anticuerpo que se enlaza específicamente al antígeno asociado al tumor.



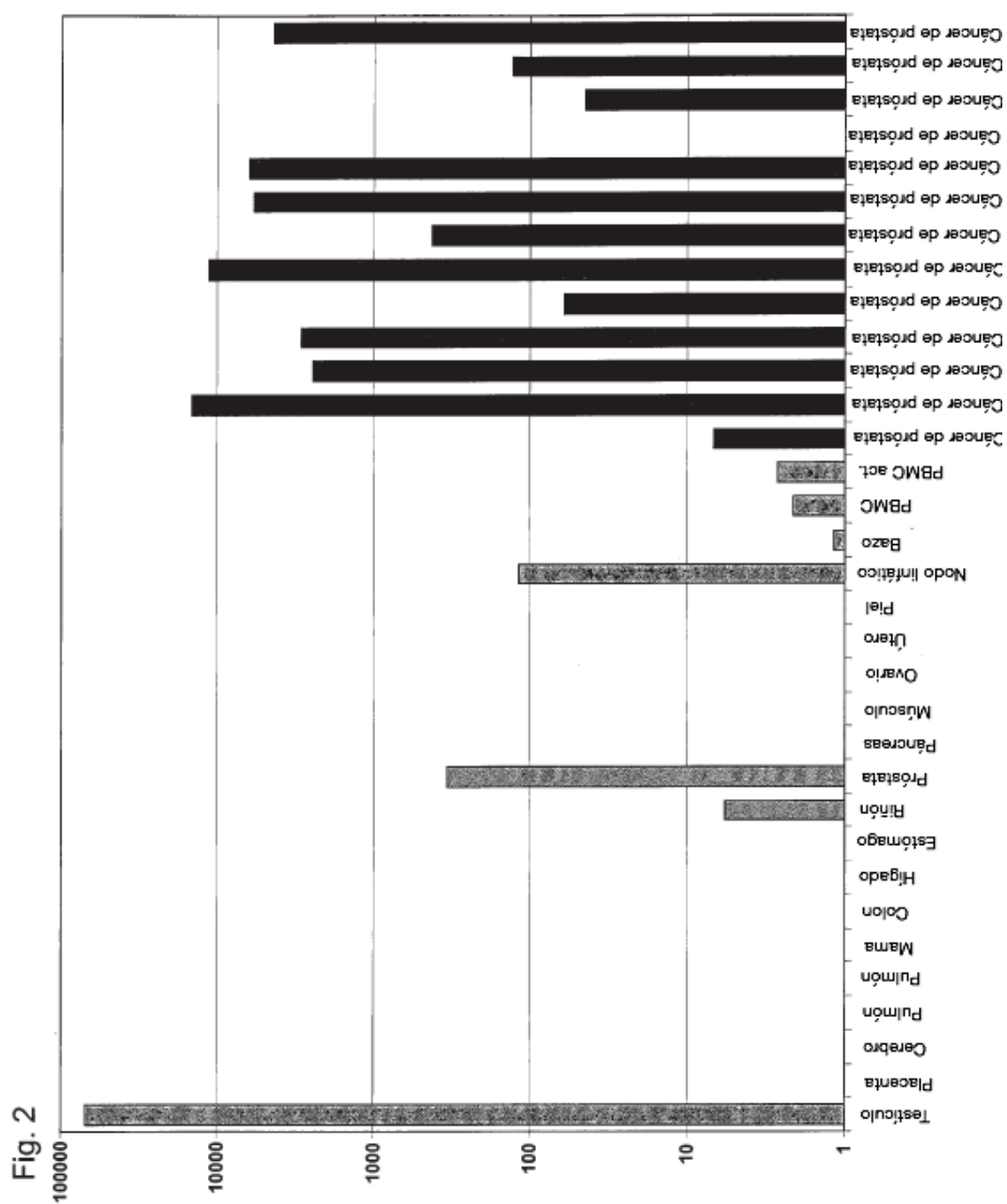


Fig. 3

SeqID	Secuencia
5	ATCCCTGCAGTGGAAAGTGAGGAGGAAGAAAGGTGAACCTCTTTCTCAAGCACTTCTGCTCTCCTCTACC AGAATCACTCAGAAATGCTTCCCGGGTGTATATTCTTGATGATTTTACTCATTCCTCAGGTTAAAGAAAAG TTCATCCTTGGAGTAGAGGGTCAACAACCTGGTTCGTCTCTCAAAAGCTTCTCTGATACAGAAGCAGATA CTGGACACACCCATGATGATGACATACTGAAAACGTATGAAGAAGAATTGTTGATGAAATAAACTAAA TAGAAAAACCTTAGTCTTCATCTTCTAAGATCCAGGGAGTTCCTAGGCTCAAATTACAGTGAACATTC TACTCCATGAAAGGAGAAGCGTTTACCAGGCATCCTCAGATCATGGATCATTGTTTTTACCAAGGATCCA TAGTACACGAATATGATTCAGCTGCCAGTATCAGTACGTGTAATGGTCTAAGGGGATTCTTCAGAATAAA CGACCAAAGATACCTCATTTGAACCACTGAAATACTCAGATGAGGGGAGAACATTTGGTGTTCAAATATAAC CTGAGGGTGCCGTATGGTGCCAATTATTCTGTACAGAGCTTAATTTTACCAGAAAACTGTTCCAGGGG ATAATGAATCTGAAGAAGACTCCAAAATAAAAGGCATCCATGATGAAAAGTATGTTGAATTGTTTATTGT TGCTGATGATACTGTGATCGCAGAAATGGTCATCCTCACAATAAACTAAGGAACCGAATTTGGGGAAATG GTCAATTTGTCAACATGATTATATAAACCTTAAACATCCATGTGACGTTGGTTGGCATGAAATATGGA CACATGAAGATAAAATAGAACTATATTCAAATATAGAACTACCTTATTGCGTTTTTTCATTTTGGCAAGA AAAGATCCTTAAACACCGGAAGGATTTTGATCATGTTGTATTACTCAGTGGGAAGTGGCTCTACTCACAT GTGCAAGGAATTTCTTATCCAGGGGGTATGTGCTGCCCTATTATTCCACCACTATCATTAAGGATCTTT TACTTGACACAAACATAATTGCAAAACAGAAATGGCACATCACTGGGGCATAACCTTGGGATGCAGCATGA CGAGTTCCCATGCACCTGTCTTTCAGGAAAATGCGTGATGGACAGTGTGGAAGCATTCTCGCACTGAAA TTCAGTAAATGCAGCCAAAACCAATACCACCACTACTTGAAGGATTATAAGCCAAACATGCATGCTCAACA TTCCATTTCCTTACAAATTTTCATGATTTCCAATTTTGTGGAACCAAGAAGTTGGATGAGGGTGAAGAGTG TGACTGTGGCCCTGCTCAGGAGTGTACTAATCCTTGCTGTGATGCACACATGTGTACTGAAGCCAGGA TTTACTTGTGCAAGGAGAATGCTGTGAATCTTGTGATGATAAAAAAGCAGGGTCCATATGCAGACCCGG CGAAAGATGAATGTGATTTTCTGAGATGTGCACTGGCCACTCGCCTGCTTCAAGGACCAAGTTCAG GGTCAATGGATTTCCTTGAAGAAGTCAAGAAGGCTACTGTTTCAATGGGGAATGTCCAATCTGTGAGGAT CAGTGCTCTGAATATTGATGATGATGCAATAGAGAGTCATGATATCTGCTACAAGATGAATACAAAAG GAAATAAATTTGGATACTGCAAAAACAAGGAAAACAGATTTCTTCCCTGTGAGGAGAAAGATGTCAGATG TGGAAAGATCTACTGCACTGGAGGGGAGCTTTCTCTCTCTTGGAGAAGACAAGACTTATCACTTAAAG GATCCCCAGAGAAGATGCTACTGTCAAATGCAAACTATTTTTTATACCATGATCTACAGACATTGGCC TGGTGGCGTCAGGAACAAAATGTGGAGAGGGAATGGTGTGCAACAATGGTGAATGTCTAAACATGAAAA GGTCTATATCTCAACCAATTGCCCTCTCAGTGCAATGAAAATCCTGTGGATGGCCACGGACTCCAGTGC CACTGTGAGGAAGGACAGGCACCTGTAGCCTGTGAAGAAACCTTACATGTTACCAATATCACCATCTTGG TTGTTGGCTTGTCTGTTTATTGTCGGTATCGGAGTTCTTATACTATTAGTTTCTTACCGAAAATGTAT CAAGTTGAAGCAAGTTCAAGGCCACCTACAGAAACCTGGGAGTGGAGAACAAGGATACTTTGGTGTAT GAGCAGCAGATAAGGACTGAGCCAACTCTGCCAGAAATTCATTTCTTAAATAAACCTGCAAGTAAAGATT CAAGAGGAATCGCAGATCCCAATCAAAAGTGCCAAAGTGAGCTTGAAGTTGGATATCCAAAATGGCCGTGCA AGCTTAGGCTGGGGATTCTGGATGCAACGTCTTTACAACCTTACCTAGATATCTGCTACTCACATTTTTG GATGCTGTTTCAACGTTCTTTATCCAGACAGACAATGTTTAAAGAGAAACAATTTTCTGTTAATATTT ACCGGTAGAATTCACACCTCTATCATAAACATATGCTGCAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAA
6	MLPGCIFLMILLIPQVKEKFI LGVEGQQLVRPKKLPLIQKRDTHGTHDDILKTYEEELLYEIKLNRKTL VLHLLRSREFLGSNYSETFYSMKGEAFTRHPQIMDHCFYQGSIVHEYDSAASISTCNGLRGFFRINDQRY LIEPVKYSDEGEHLVFKYNLRVPYGANYSCTELNFRKTVPGDNESEEDSKIKGIHDEKYVELFIVADDT VYRRNGHPHNLNRNIWGMVNFVNMIYKTLNIHVTLVGIEIWTEDKIELYSNIETTLRFSFWQEKILK TRKDFDHVLLSGKWLYSHVQGISYPPGMCLPYSTSI IKDLLPTNIIANRMAHQLGHNLMQHQHDEFP TCPSGKCVMDSDGSI PALKFSKCSQNYHQYLYKDYKPTCMLNIPFPYFHFDFQFCGNKKLDEGECDGCP AQECTNPCCDAHTCVLKPFTCABEGCESQIKKAGSICRPKDECDPEMCTGHSFACPKQDFRVNGF PCKNSEGYCFMGKCPTRDQCELFDDDAIESHDICYKMNKGNKFGYCKNKENRFLPCEEKDVRRCGKIY CTGGELSSLLGEDKTYHLKDPQKNATVKCKTIFLYHDSIDIGLVASGTCGEGMVCNNGECLNMEKVYIS TNCPSQCENPNVDGHLQCHCEEGQAPVACEETLHVTNITILVVVLVIVIGIVLILLVRYRKCILKQ VQSPPTETLGVENKGYFGDEQQIRTEPILPEIHFLNKPASKDSRGIADPNQSAK
7	GTGCAGAAGGAGAATGCTGTG
8	TCCACATCTGACATCTTTCTC
51	CSKDSRGIADPNQSAK
52	CEEDSKIKGIHDE
53	CKLRNRNIWGMVN
54	RYRKCILKQVQSPPTETLGVENKGYFGDEQQIRTEPILPEIHFLNKPASKDSRGIADPNQSAK
55	MLPGCIFLMILLIPQVKEKFI LGVEGQQLVRPKKLPLIQKRDTHGTHDDILKTYEEELLYEIKLNRKTL VLHLLRSREFLGSNYSETFYSMKGEAFTRHPQIMDHCFYQGSIVHEYDSAASISTCNGLRGFFRINDQRY LIEPVKYSDEGEHLVFKYNLRVPYGANYSCTELNFRKTVPGDNESEEDSKIKGIHDEKYVELFIVADDT VYRRNGHPHNLNRNIWGMVNFVNMIYKTLNIHVTLVGIEIWTEDKIELYSNIETTLRFSFWQEKILK

	TRKDFDHVLLSGKWLYSHVQGISYPGGMCLPYYSTSIKDLLPDTNIIANRMAHQLGHNLMQHDEFPC TPCSGKCVMDSDGSIPALKFSKCSQNQYHQYLKDYKPTCMLNIPFPYNFHDQFCGNKKLDEGEEDCGP AQECTNPCCDAHTCVLKPFTCAEGECCESCQIKKAGSICRPAKDECDFPEMCTGHSAPCPKDQFRVNGF PCKNSEGYCFMGKCPTRDQCSELFDDDAIESHDICYKMNTKGNKFGYCKNKENRFLPCEEKDVRGKIY CTGGELSSLLGEDKTYHLKDPQKNATVKCKTIFLYHDSTDIGLVASGTRKCGEGMVCNNGECLNMEKVY ISTNCPSQCENPVDGHGLQCHCEEGQAPVACEETLHVT
56	ISTNCPSQCENPVDGHGLQCHCEEGQAPVACEETLHVT
57	ISTNCPSQCENPVDGHGLQCHCEEGQAPVACEETLHVTNITILVVVLVLVIVIGVILILV

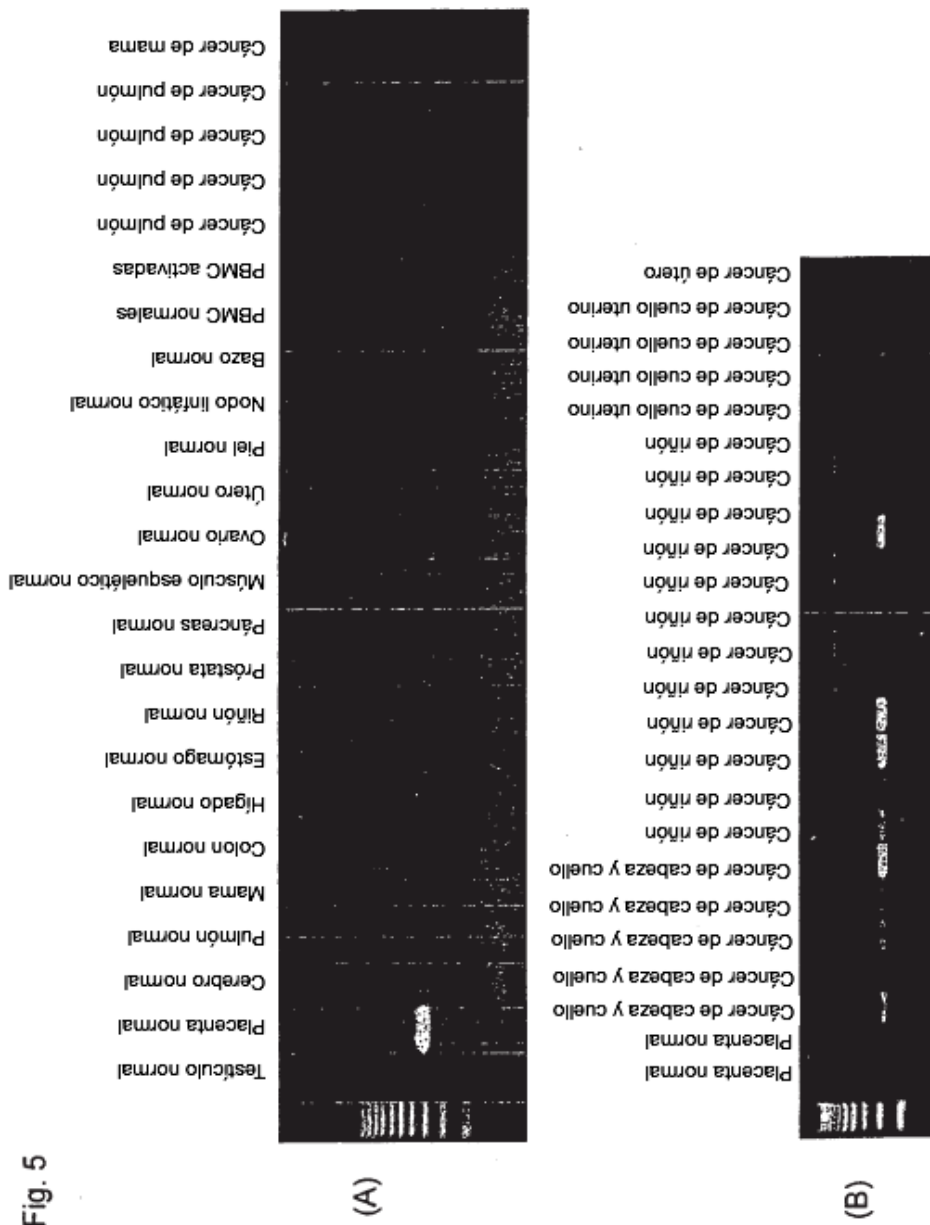
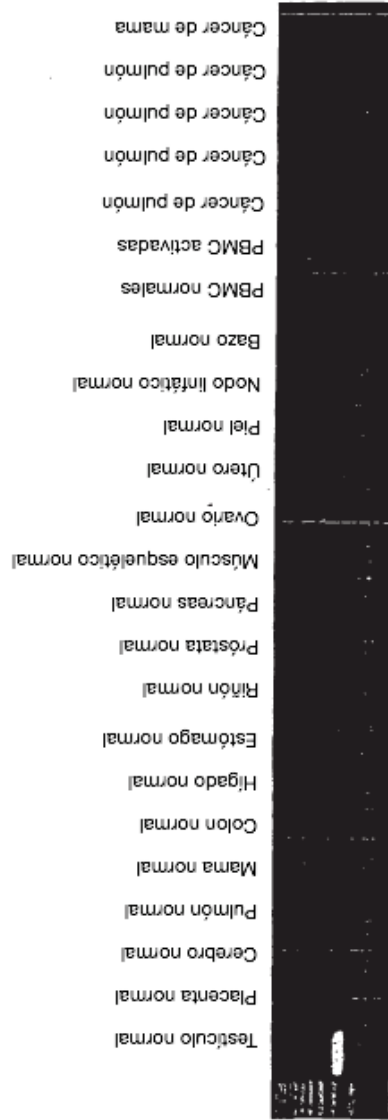
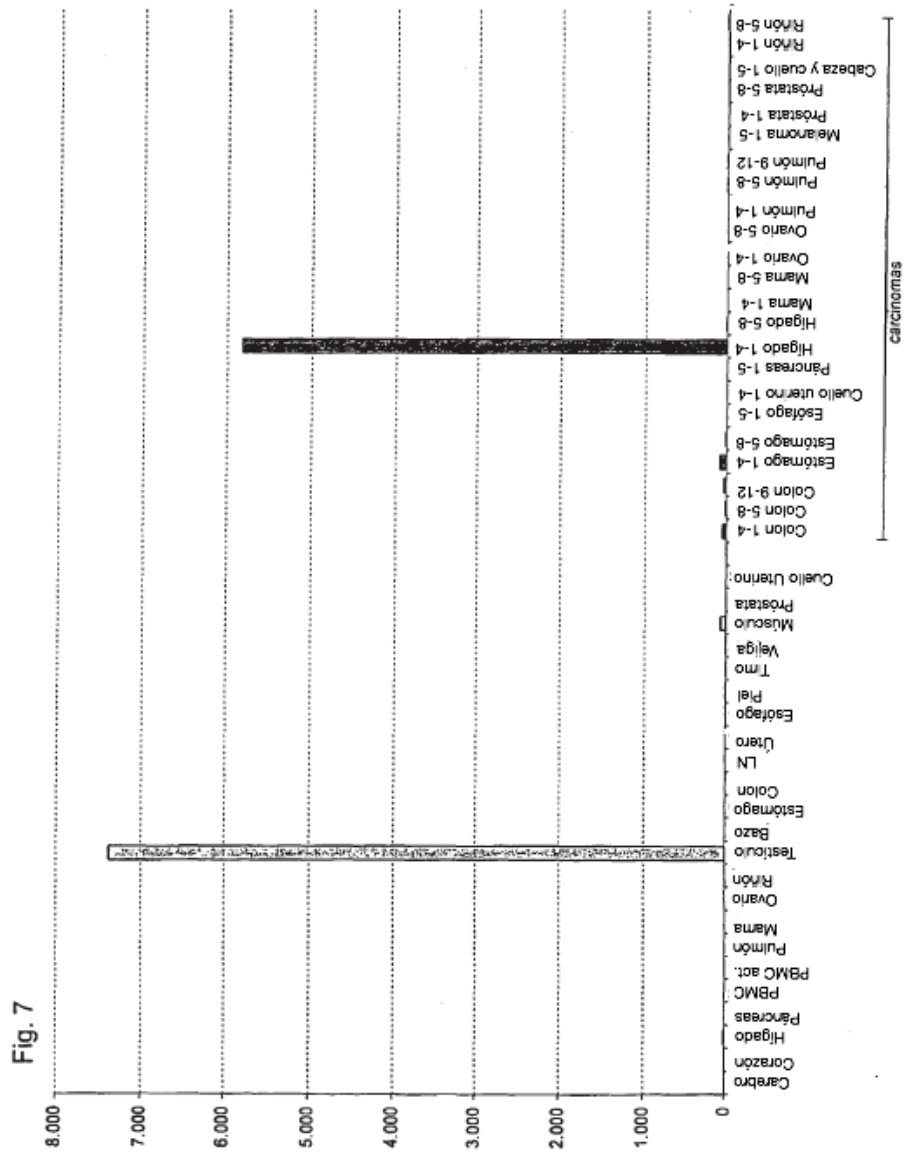
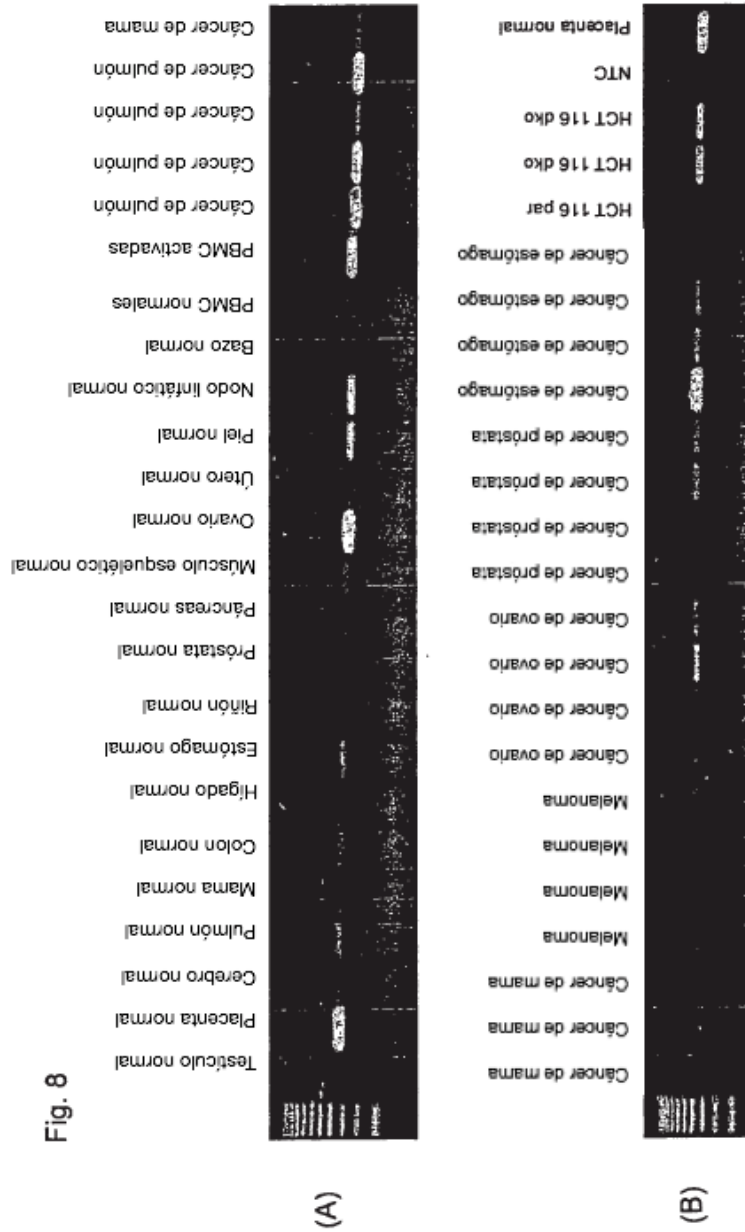




Fig. 6







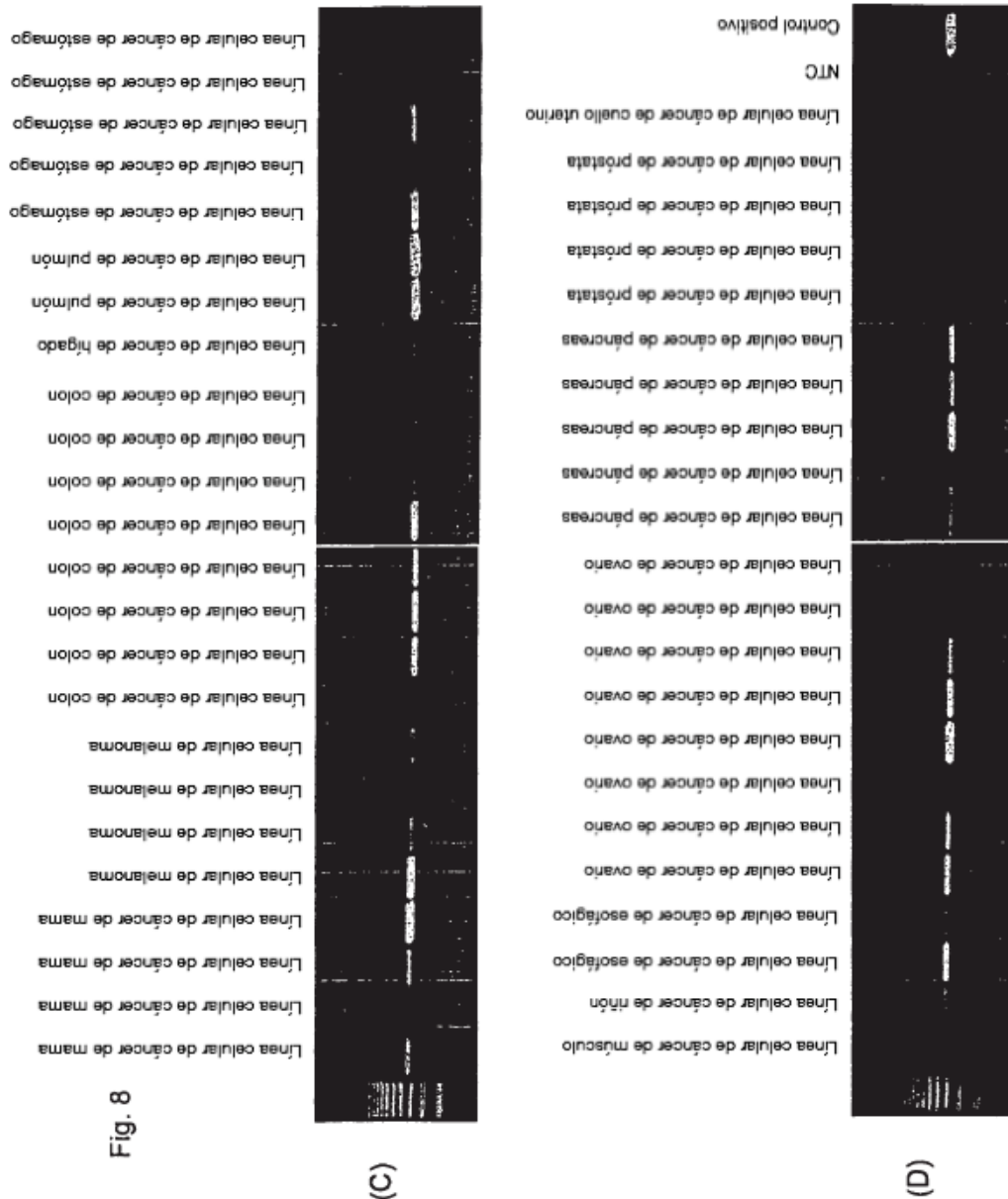
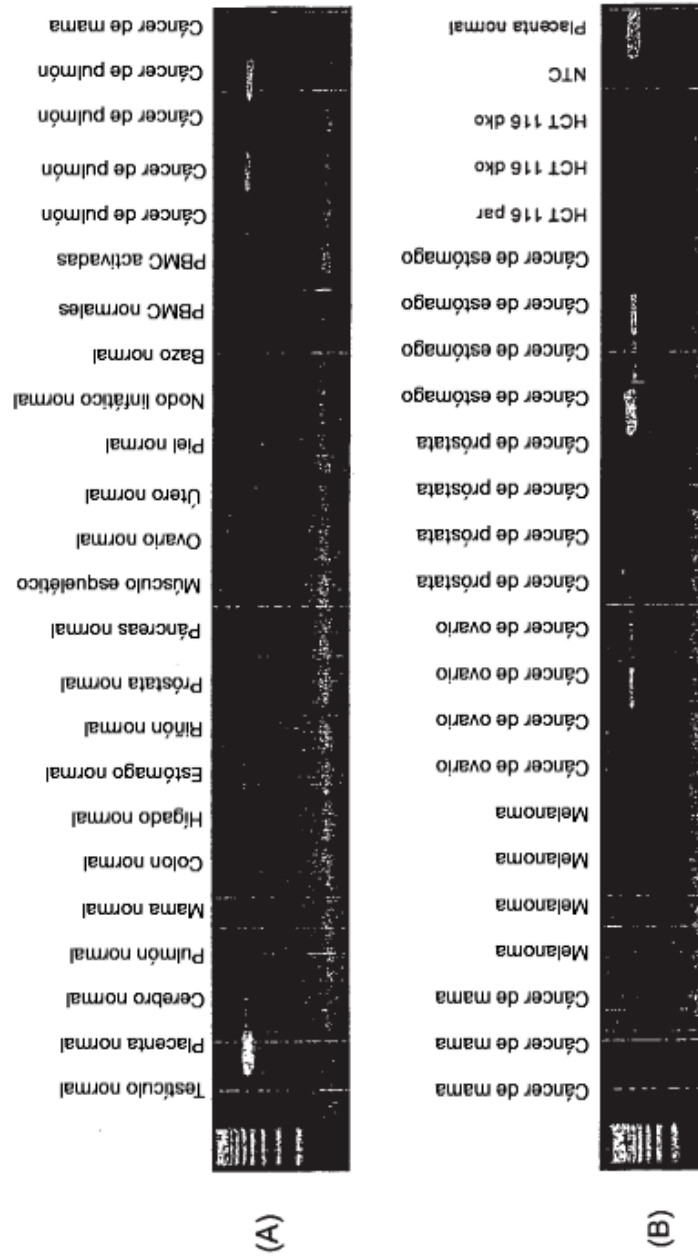
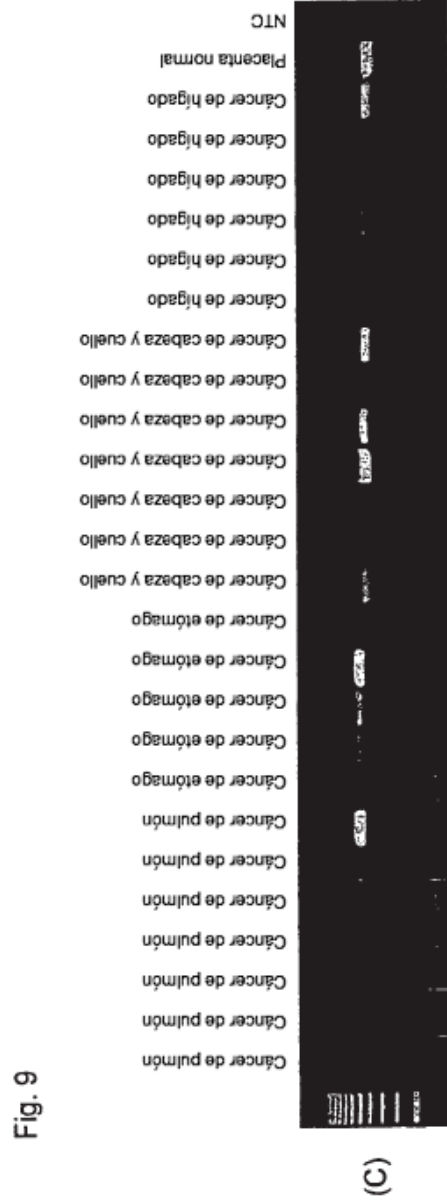
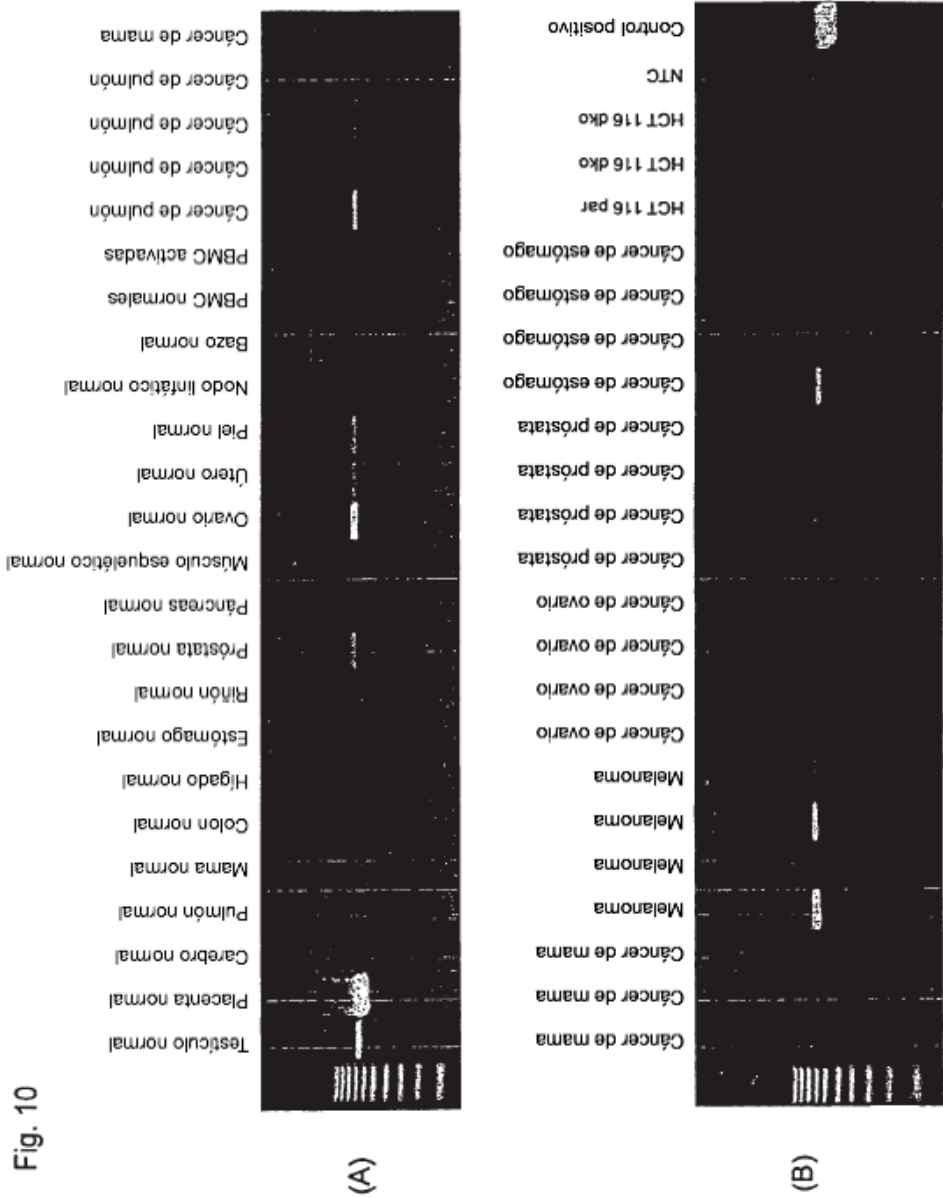


Fig. 9









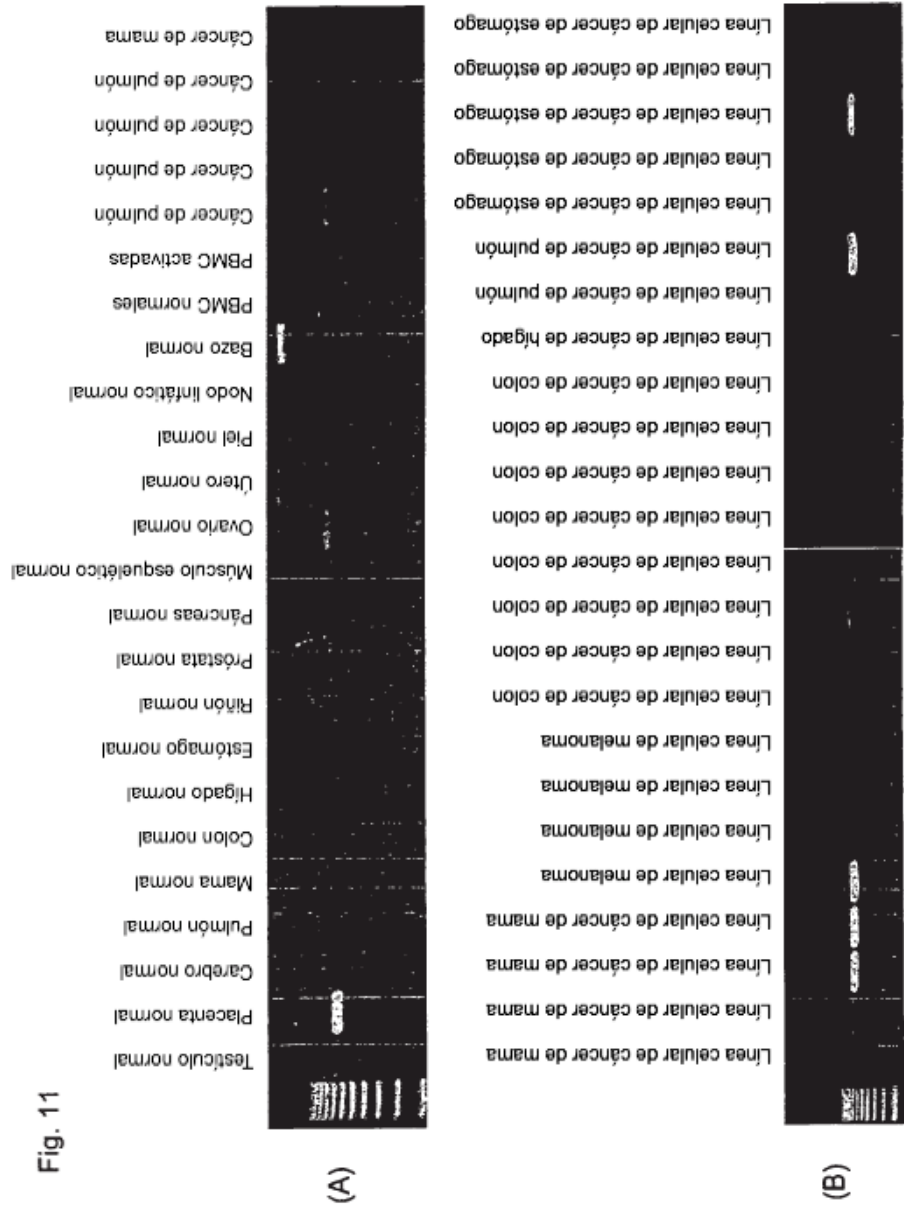


Fig. 12

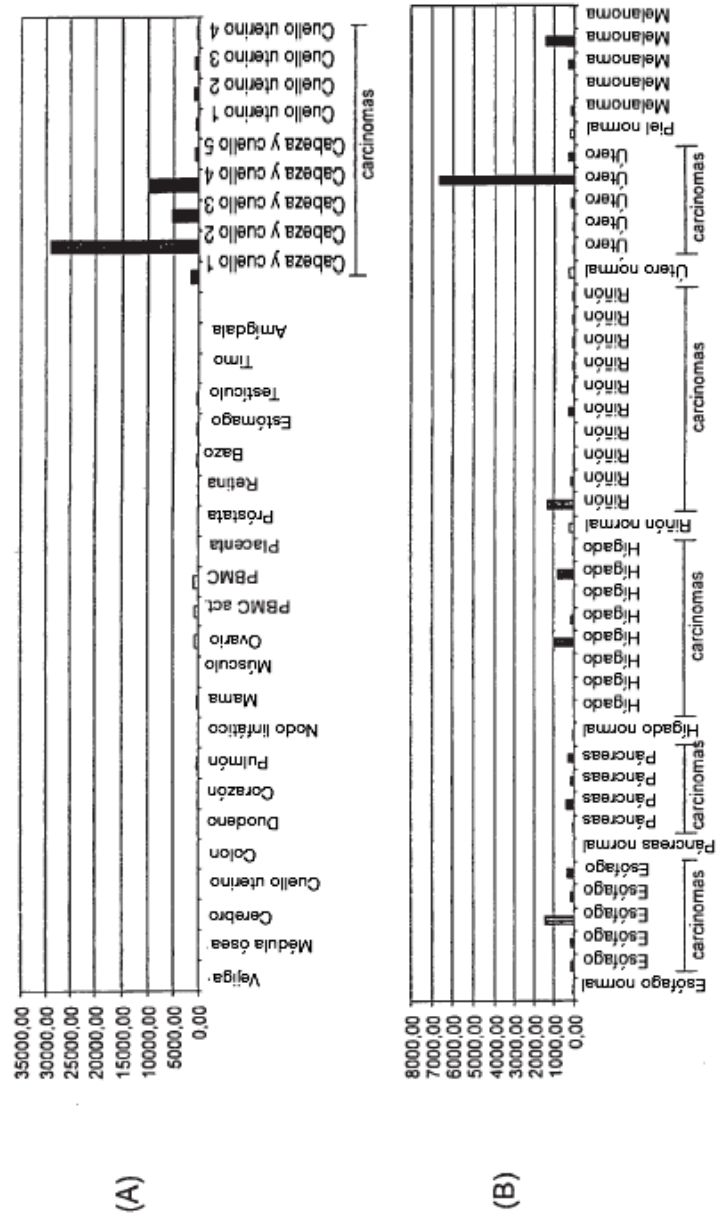
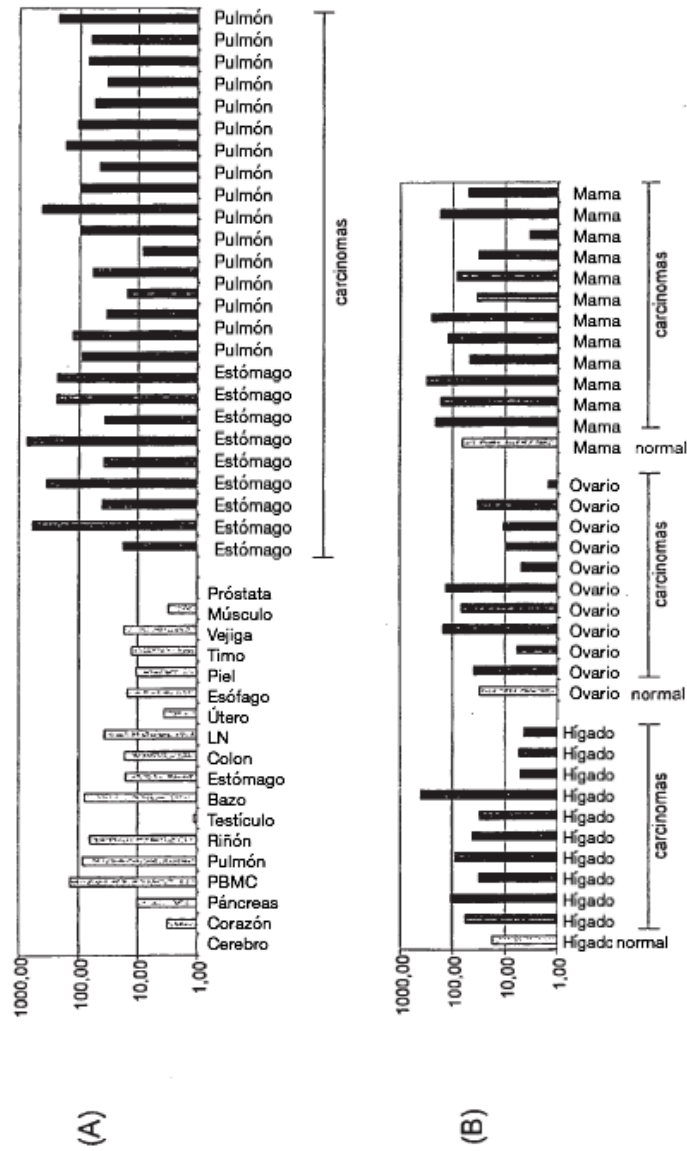
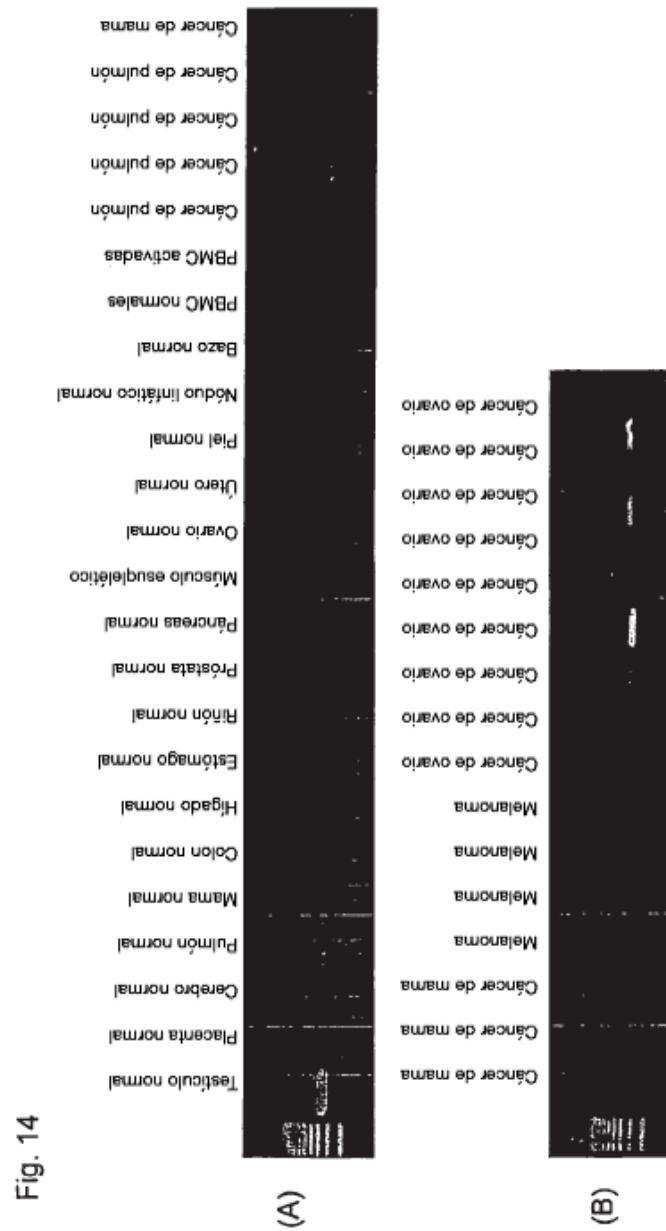
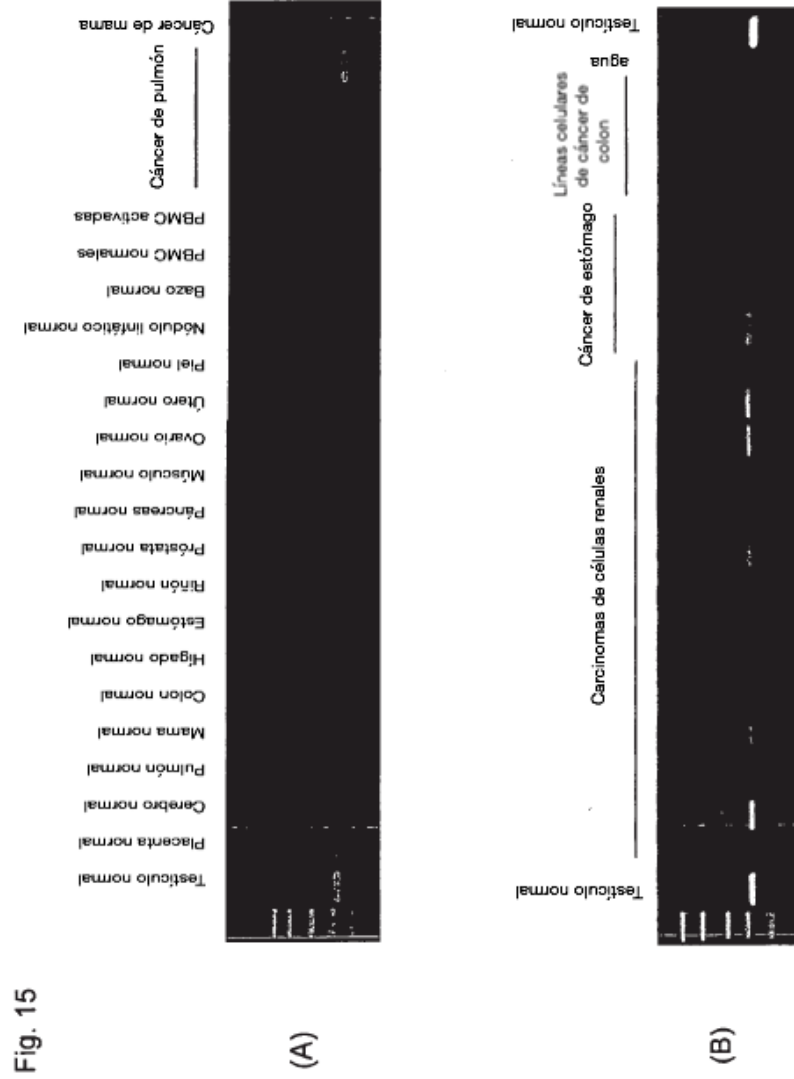
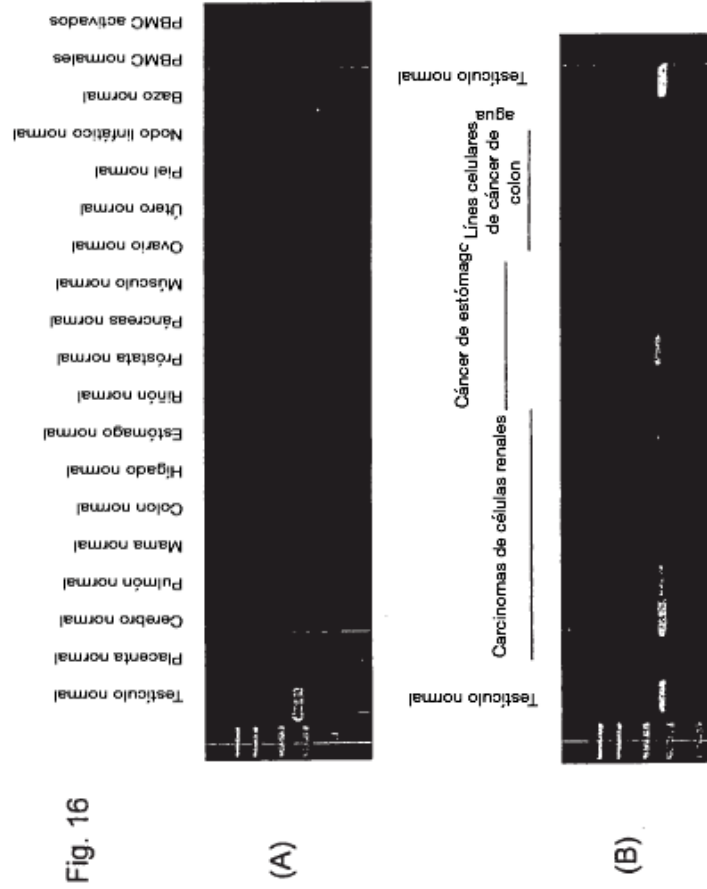


Fig. 13









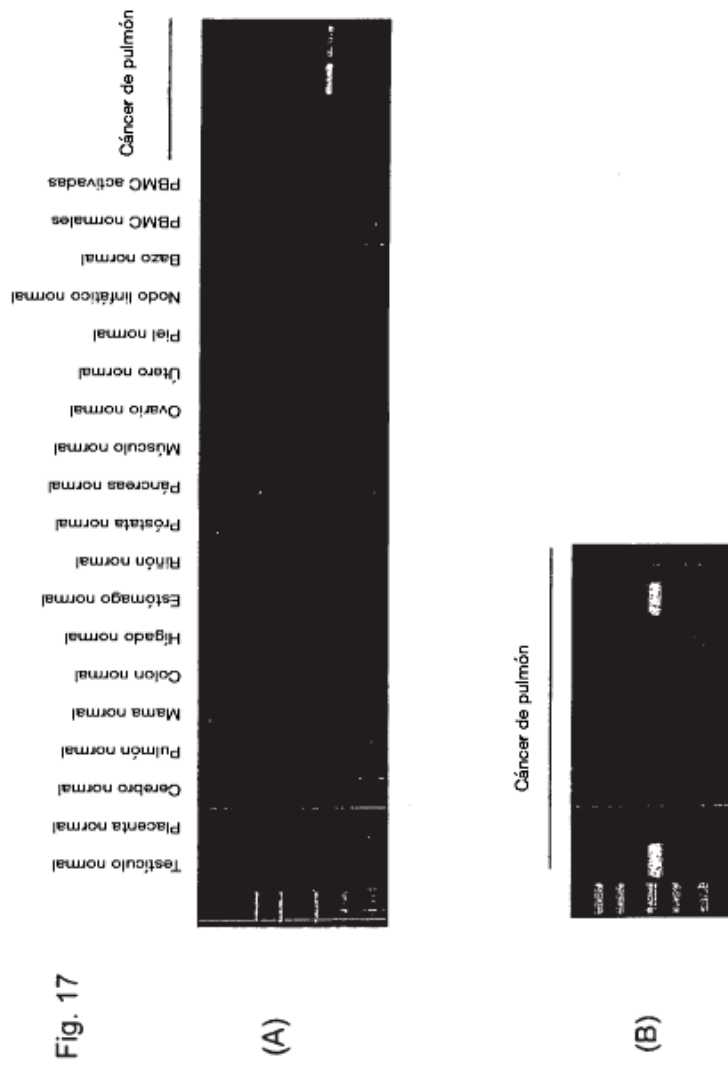


Fig. 18

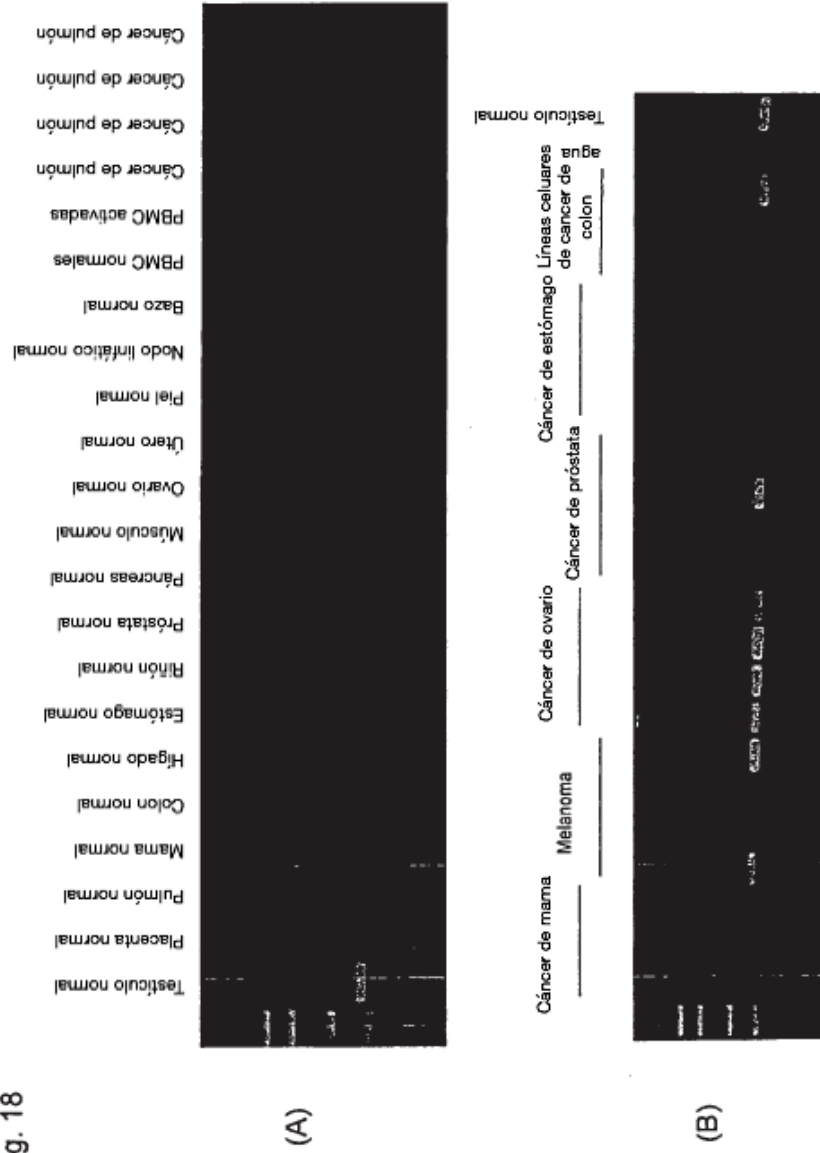


Fig. 19

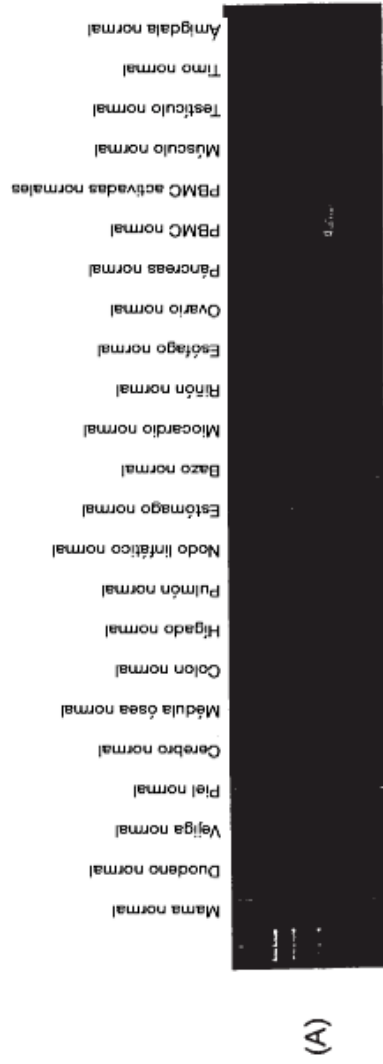


Fig. 19

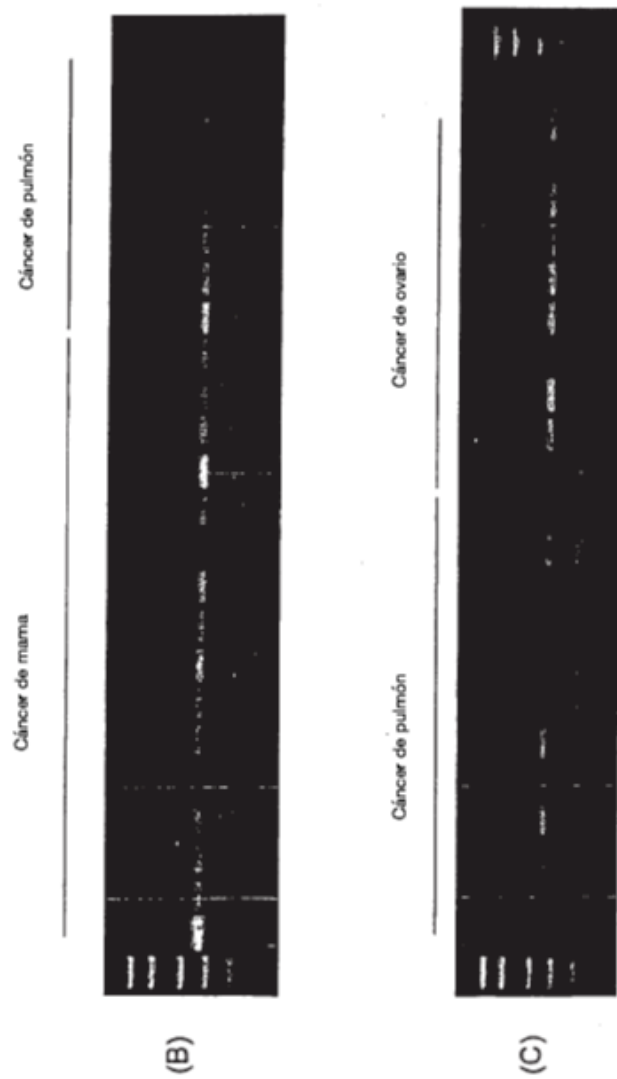


Fig. 20

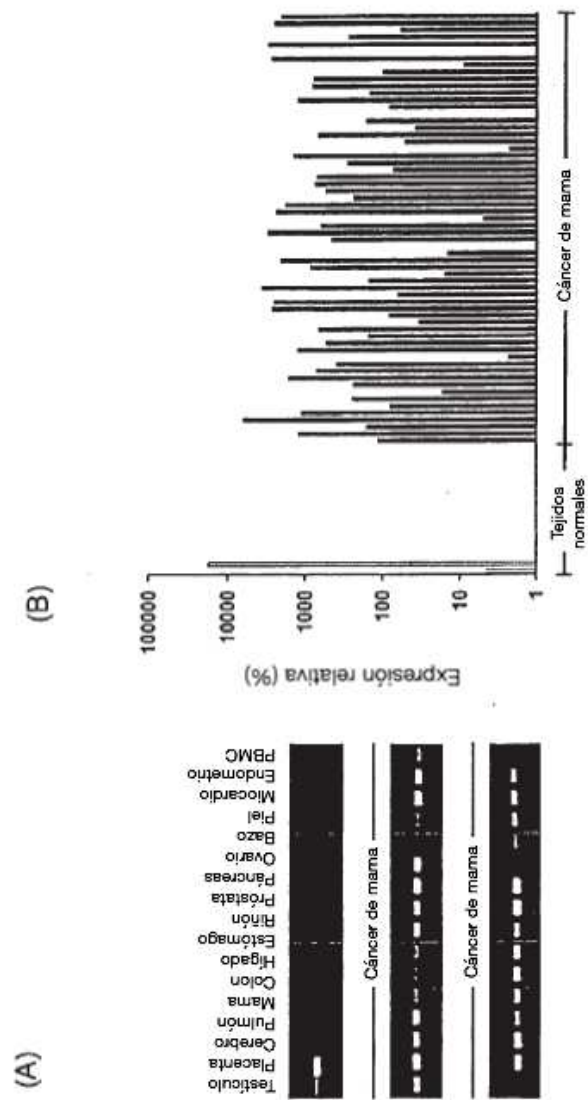


Fig. 21

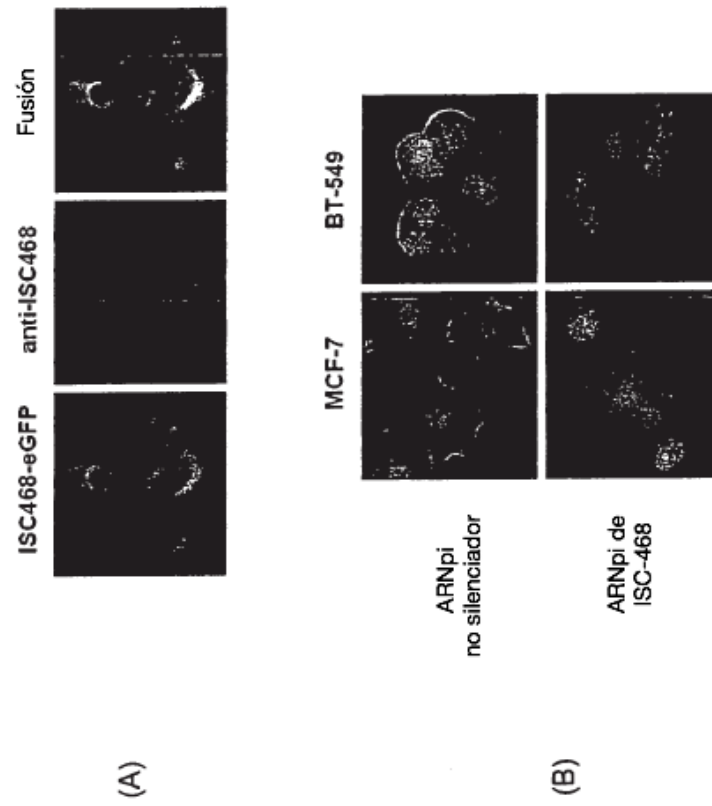
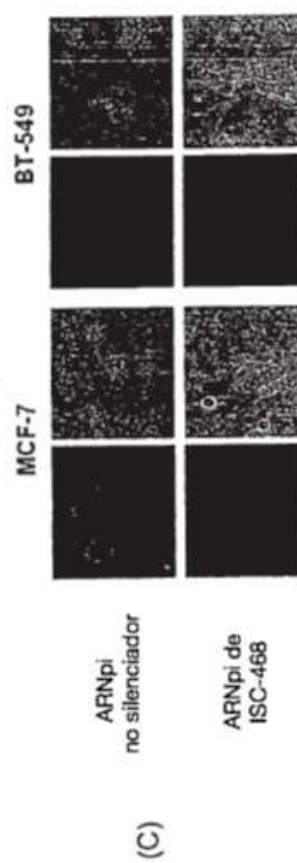
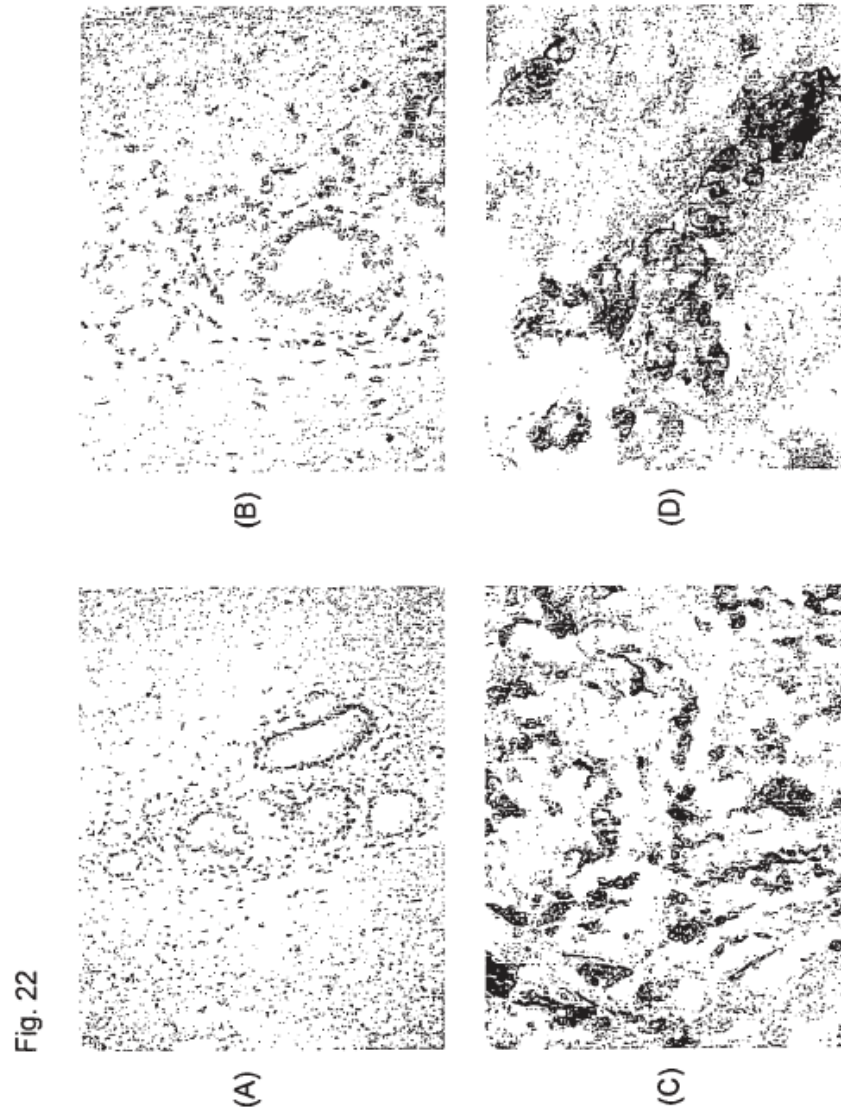


Fig. 21





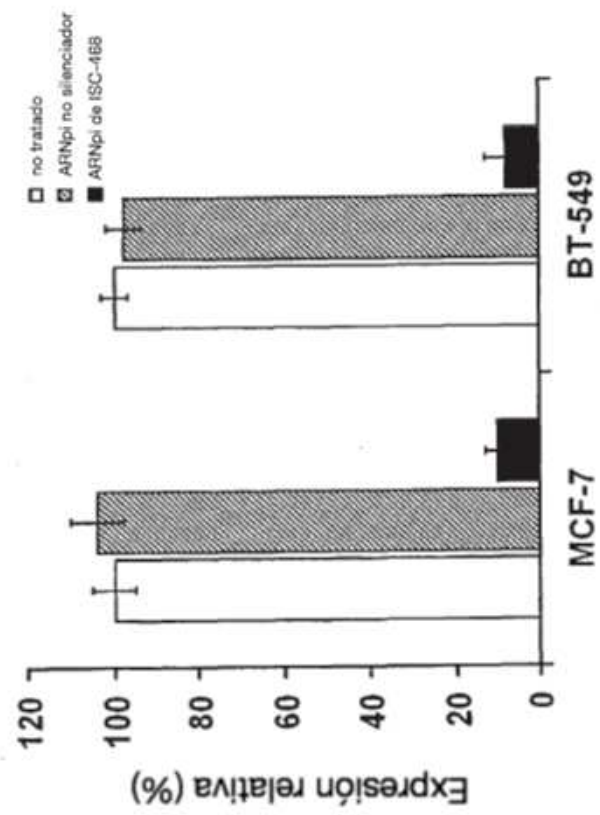


Fig. 23

Fig. 24

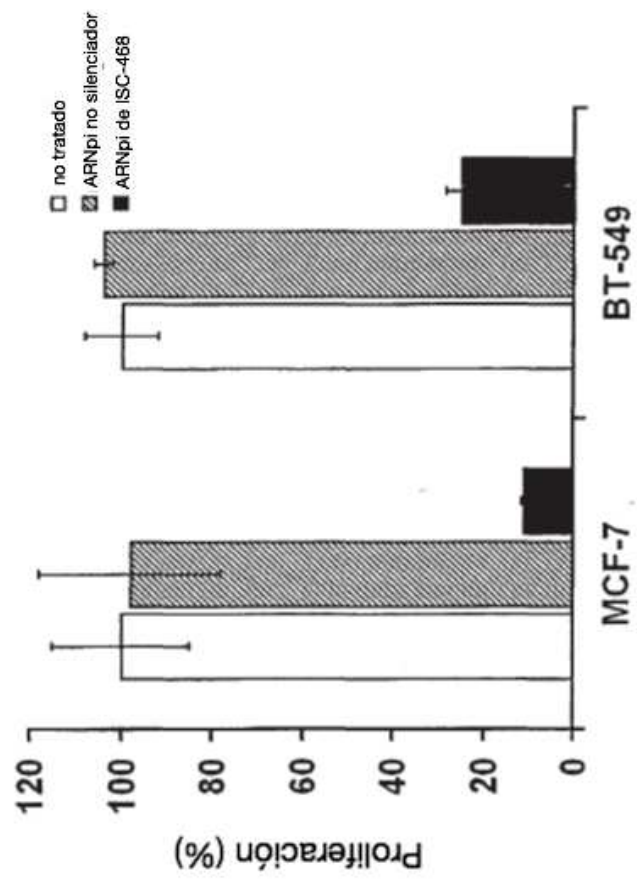


Fig. 25

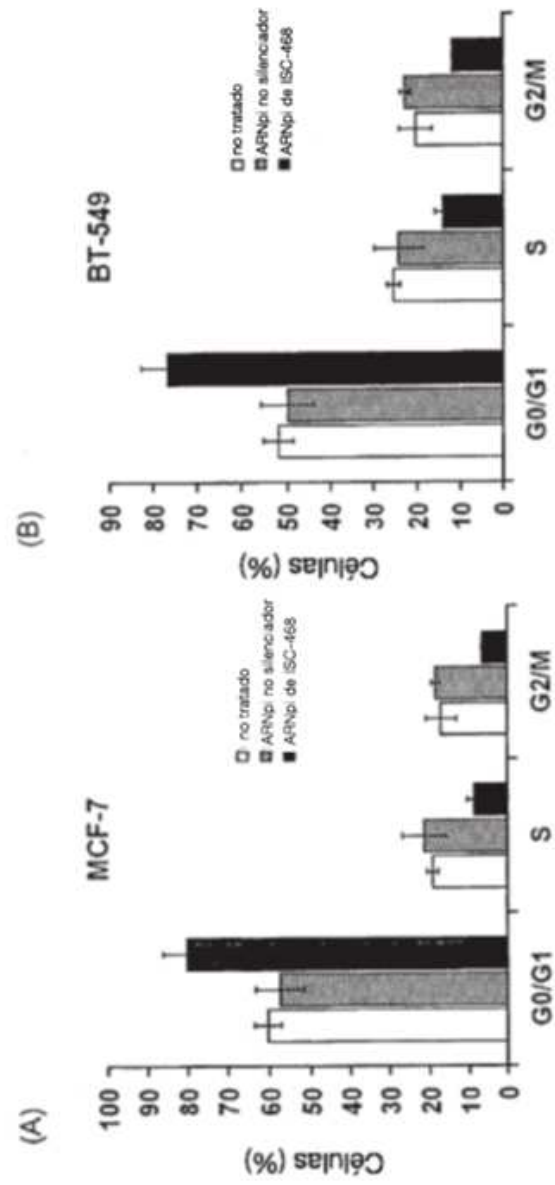


Fig. 26



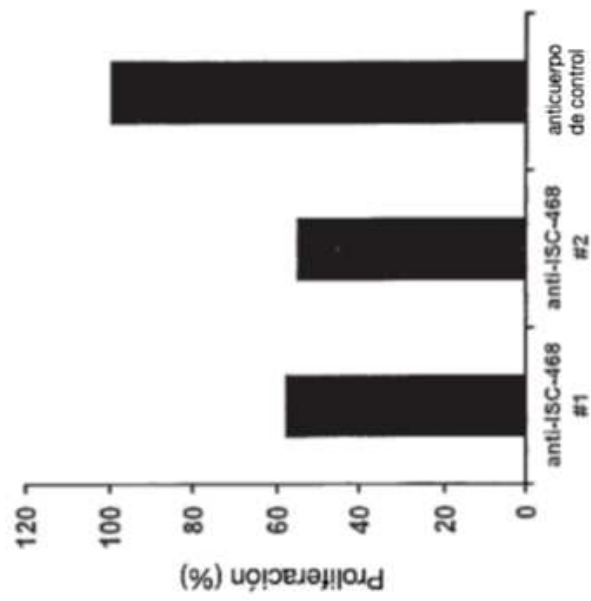


Fig. 27

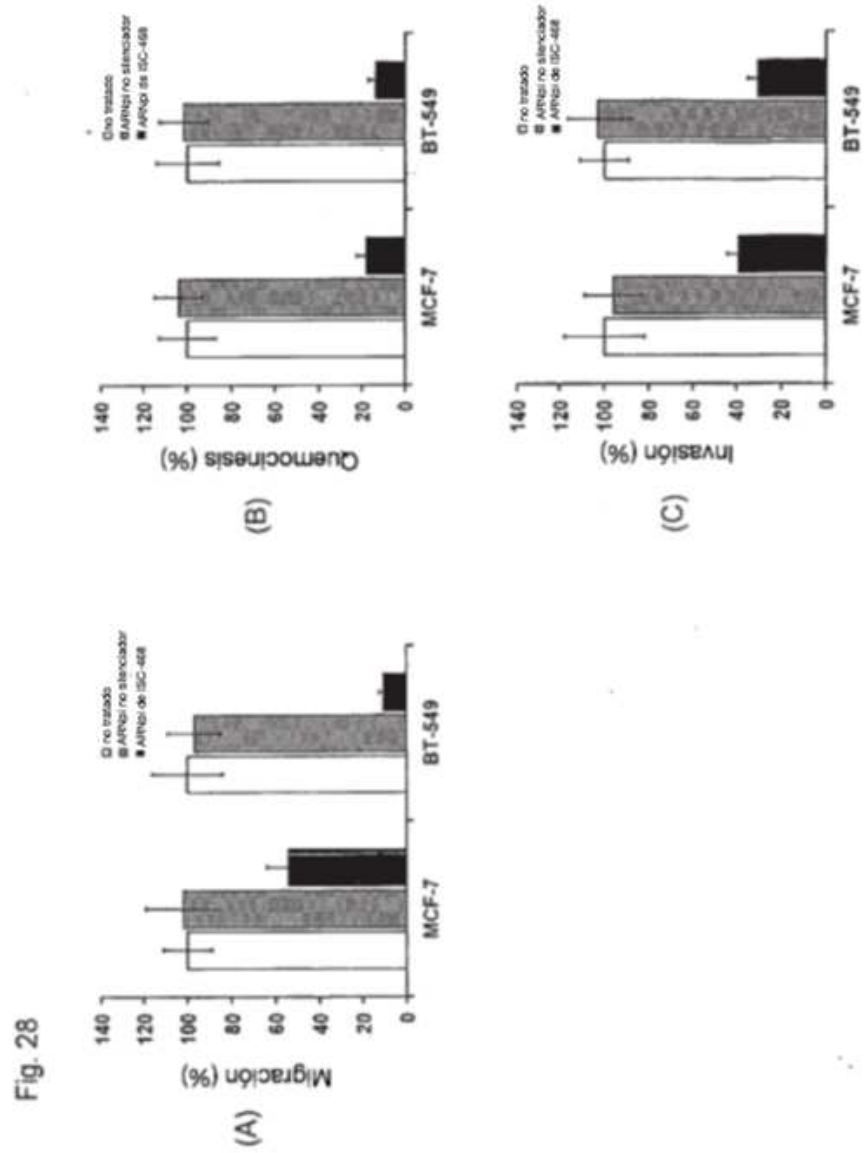


Fig. 29

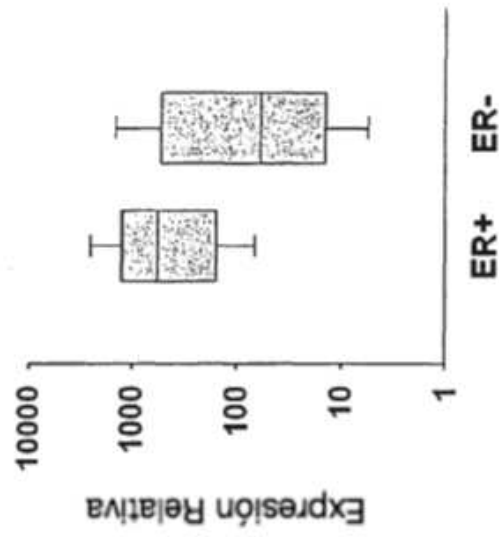


Fig. 30

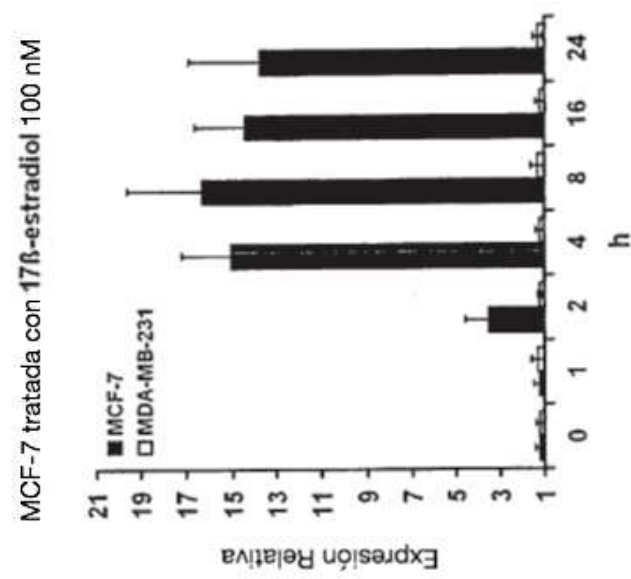


Fig. 31

SeqID	Secuencia
1	ATATATCAGACCATCAGAAGGATTGTATAAAGAGTGACTCTCTATGAAGGTAAGGCCACCCCTCTTC AGTTCAGTGACTGAGATACATTTTCCAATCCTGGGGGCAAAATACAGACACAGCAAGTTCCTTCTTCCC TTTGGAAATTTGGCAGCTGCCTTCACCACTGAGCACAAGCCACATTTCAAAGGAACTGACAAATTATC CCAGCTGCCAGAAGAAGAAATCCTCACTGGACGGCTTCTGTTCCTGTGGTTCATTATCTGATTGGCT GCAGGGATGAAAGTTTTAAGTTTCATAGGACTGATGATCCTCCTCACCTCTGCGTTTTAGCCGGTTCAG GACAAAGTCCAATGACTGTGCTGTGCTCCATAGACTGGTTCATGGTCACAGTGACCCCTTCATGCTAAA CAACGATGTGTGTACACTTTTCACTGAATACACTTGGGCCTGGGTGGCCCCCAAAACCATGTTTCAGCCA CAOGCTACCACTTACCTACCGTGTACTGAATGTGGCATCAGGGCCAAAGCTGTCTCTCAGGACATGG TTATCTACAGCACTGAGATACACTACTTCTAAGGGCAGCCATCTAAGTTTGTGATCCCACTGTCATG TGCTGCCCCCAAAAGTCCCATGGCTCAGCAAGCCCTGCTCCATGAGAGTAGCCAGCAAGAGCAGGGCC ACAGCCAGAGGATGAGAAATGCTACGAGGTGTTTCAGCTTGTACAGTCCAGTCAAAGGCCAACTGCG ATTGTCCACCTTGTGCTTTCAGTGAAGAGAGCATACCCAGGTCCCTTGTACCAAGCAGGGGCTCAGGA GGCTCAACCTCTCAGGCCATCTCACTTCTTGATATTTCTGAGGATTTGGTCTCTTACACAGATGATATG ATTGGGTCCATGTGATCCTCAGGTTTGGGGTCTCCTGAAGATGCTATTCTAGAATTAGTATATAGTGA CAATGTCTGACAAATAAGTGCTCTTGTGACCTCATGTGAGCACTTTTGAGAAAGAGAAACCTATAGCA ACTTCATGAATTAAGCCTTTTCTATATTTTATATTCATGTGTAACAAAAAATAAATAAATTCCTGA TCGCAT
2	MKVFKFIGLMILLTSAFSAGSGQSPMTVLCSDWFMVTVHFFMLNNDVCFVHFLHLGLGCPFNHVQPHA YQFTYRVTECGIRAKAVSQDMVIYSTEIHYSKGTSPKFVI PVSCAAPQKSPWLTKPCSMRVASKSRATA QKEKCYEVFSLSQSSQRPNCDCPPCVFSEEHOTQVPHQAGAQAQPLQPSHFLDISEDWSLHTDDMIG SM
3	AAATTGGCAGCTGCCTTCAC
4	TGATGCCACATTACGTAACAC
5	ATCCCTGCAGTGGAGTGAGGAGGAAGAAAGGTGAACCTCTTTCTCAAGCACTTCTGCTCTCCTTACC AGAATCACTCAGAATGCTTCCCGGGGTATATTTCTTGATGATTTTACTCATTCTCAGGTTAAAGAAAAAG TTTCATCCTTGGAGTAGAGGTCACAACTGGTTCGCTCTAAAAGCTTCTCTGATACAGAAGCGAGATA CTGGACACACCCATGATGATGACATACTGAAACGTATGAAGAAGAAATTGTGTATGAATAAACTAAA TAGAAAAACCTTAGTCCTTCACTTCTAAGATCCAGGGAGTTCCTAGGCTCAAATTACAGTGAAACATTC TACTCCATGAAAGGAGAAGCGTTCACCAAGCATCCTCAGATCATGGATCATTGTGTTTTACCAAGGATCCA TAGTACACGAATATGATTGAGTGCAGATATCAGTACGTGAATGGTCTAAGGGGATTTCTCAGAAATAAA CGACCAAGATACCTCATTGAACCACTGAAATACTCAGATGAGGGAGAACATTGTTGTTTCAAATATAAC CTGAGGGTGCCGTATGGTGCCAAATTTCTGTACAGAGCTTAATTTTACCAGAAAACTGTTCCAGGGG ATAATGAATCTGAAGAAGACTCCAAAATAAAGGCATCCATGATGAAAAGTATGTTGAATTTGTCATTGT TGCTGATGATGATGTTGTCGAGAAATGGTCACTCACAATAAACTAAGGAACCGAATTTGGGGAATG GTCAATTTTGTCAACATGATTTATAAAACCTTAAACATCCATGTGACGTTGGTTGGCATGAATATGGA CACATGAAGATAAAATAGAACTATATTCAAATATAGAACTACCTTATTGCGTTTTTCATTTTGGCAAGA AAGATCCTTAAACACCGGAAGGATTTTGATCATGTTGTATTACTCAGTGGGAAGTGGCTCTACTCACAT GTGCAAGGAATTTCTTATCCAGGGGTATGTGCTGCCCTATTATTCCACCAGTATCATTAAAGGATCTTT TACCTGACACAAACATAATTGCAACAGAAATGGCACATCAACTGGGGCATAACCTTGGGATGCAGCATGA CGAGTTCCCATGCACCTGTCTTCAGGAAAATGCGTGATGGACAGTGTGGAAGCATTCCTGCACTGAAA TTCAGTAAATGAGCCAAAACCAATACCACAGTACTGAAGGATTATAAGCCAACATGATGCTCAACA TTCCATTTCTTTACAAATTTTCATGATTTCCAATTTTGTGGAACAAGAAGTTGGATGAGGGTGAAGAGTG TGACTGTGGCCCTGCTCAGGAGTGACTAATCTTGTGTGATGCACACACATGTGTACTGAAGCCAGGA TTTACTTGTGAGAGGAGAATGCTGTGAATCTTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT CGAAAGATGAATGTGATTTTCTGAGATGTGCACTGGCCACTCGCCTGCTGCTTAAAGGACAGTTTCA GGTCAATGGATTTCTTGAAGAATCAGAAGGCTACTGTTTCATGGGAAATGTCCAACCTCGTGAGGAT CAGTGCTCTGAATATTTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT GAAATAAATTTGGATACTGCAAAAACAAGGAAAACAGATTTCTTCCCTGTGAGGAGAAAGATGTCAGATG TGGAAGATCTACTGCACTGGAGGGAGCTTCTCTCTCTCTGGAGAAGACAAGACTTATCAGCTTAAAG GATCCCCAGAAGAATGCTACTGTCAATGCAAACTATTTTTTATACCATGATTCTACAGACATTTGGCC TGGTGGCGTCAGGAACAAAATGTGGAGAGGGGATGGTGTGCAACAATGGTGAATGTCTAAACATGGA GGTCTATATCTCAACCAATTTGCCCTCTCAGTGCAATGAAATCCTGTGGATGGCCACGGACTCCAGTGC CACTGTGAGGAAGGACAGGCACCTGTAGCCTGTGAAGAAACCTTACATGTTACCAATATACCATCTTGG TTGTTGTGCTTGTCTGGTTATTTGTCGGTATCGGAGTTCTTACTATTAGTTTCGTTACCGAAATGTAT CAAGTTGAAGCAAGTTCAAGGCCACCTACAGAAACCTGGGAGTGGAGAACAAAGGATGATTTGGTGAT GAGCAGCAGATAAGGACTGAGCCAACTTCCAGAAATTCATTTCTTAAATAAACCTGCAAGTAAAGATT CAAGAGGAATCGCAGATCCCAATCAAAGTGCCAGTGAGCTTGAAGTTGGATATCCAAATGGCCGTGCA AGCTTAGGCTGGGGATTTCTGGATGCAACGTCTTTACAACCTTACCTAGATATCTGCTACTCACATTTTGT GTAGTGTTCAAACGTCTTTATCCAGACAGCAATGTTTAAAGAGAAACAACTATTCTGTTAATATTT ACCGGTAGAAATCACACCTCTATCATAAACATATGCTGCAGAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA

6	MLPGCIFMLILLIPQVKEKIFILGVEGQQLVRPKKPLIQRKDTGHTDDDDILKTYEELLLEYIKLNRKTL VLHLRSRFLGFLGNSYSETFSYMKGEAFTRHPQIMDHCFYQGSIVHEYDSAAASISTGNCNLRGFRINDQRY LIEPVKYSDEGEHLVFKYNLRVPYGANYSCTELNFTRKTVPGDNSEEDSKIKGHDEKYVELFIVADDT VYRRNGHPHNKLRNRIWGMVNFVNMIYKTLNIHVTLVGIEIETHEDKIELYSNIETTLRFSFWQEKILK TRKDFDHVVLGSGKWLYSHVQGISYPPGMCLPYYSTSIKDLLPDTNIANRMAHQLGHNLMQHDFFPC TCSPGKCVMSDGSIIIPALKFISKCSQNHQYHLKYDKPTCLMNIIPFFYHFDFQFCGNKKLDEGECDGCF AQECTNPCCDAHTCVLKPFFTACBEGECCESCQIKKAGSICRPAKDECFPEMCTGHSPACPQKQFVRVNGF PCKNSEGYCFMGKPTREDQCSSELFDDDAIESHDIKYMNTKGNKFGYCKNKNRFLPCEEKDVRCGKI CTGGLSSLIGEDKTYHLKDPQKNATVYKCTIPLYHDSITDGLVASGTCKGEGMVNCGNECLNMEKVYS TNCPSQCNEFPVGDHGLQCCHCEGQAPVACETLHVNTNITILVVVLVLVIVIGIVLILVRYRKCIKLQ VQSPPTETLVENKGYFDEQGIQIRTEPILPEIHLNPKASKDSRGIAIDPNQSAK
7	GTGCAGAGGAGGAATGCTGTG
8	TCCACATCTGACATCTTTCTC
9	AGAGAGGAGGAGGACAGCAGCTGACAGCGCTGCTCAGACAGCTTCTGATCCACAGGCTCATCTCCACA GAGGAGAACACACAGGCAGCAGACACATGGGGCCCTCCAGCCCCCTCTGTCACAGCAGCATCACCT GGAAGGGGCTCCTGCTCAGCAGCATCACTTTTAAACTTCTGGAACCCGCCACCACCTGCCGAAGTCAGAT TGAAGCCACGCCCAAGATTTCTGAGGGGGAAGGATGTTCTCTACTTGTCCACAATTTGCCCAAGAT CTCTCGCTACTTCTGGTACAAAGGGAATCAGCGACCTCACCATTACATTATATATCGTATATGATG ATGGTAAATAATTATATATATGGGCTGCATACAGTGGAGAGAAACAGTATATTCCAACGCATCCTGCT GATCCAGAATGTCACCCGGAAGGATGAGGAACTACACCTTACACATCAAAAGCGAGGTGATGAGACT AGAGAGAAATTCGACATTTCACTTCACTTACTTGGAGACTCCCAAGCCCTACATCTCCAGCAGCA ACTTAAACCCAGGGAGGCTGAGAGCTGTGGCGCTTAATCTGTGATCTGAGACTCTGGAGCGAAGCTA CCTATGGTGGATGAATGGCTCAGAGCCTCCCTGTGACTCAGAGGTGGCAGCTGTCCAAACCAACAGGACC CTCTATCATTTGGGTGCACAAAGTATATTGACGAGCCTTGAATGTGAAATACGGAACCCAGTAGTG CCAGTCGCACTGACCCAGTCACCTGAACTCTCTCCGGAAGCTGCCATCCCTACATCACCATCAACAA CTTAAACCCAGGAGAGAAATAGGATGTCTTAGCCTTCACTGTGAACCTAGAGTGAAGAACTACACCTAC ATTTGGTGGCTAAACGTCAGAGCCTCCCGCTCAGTCGCCGGGTAAAGCGACCCATTGAAAACAGGATA TCATTCTACCCAGTGTCACAGAGAAATGAACAGAGACCTATCAATGTGAAATACAGGACCGATATGGTGG CTCCCGCAGTAAACCCATCATCTAAATGTCCTCTATGGTCCAGACTCCCAAGAAATTTACCTCTCATT ACCTATTACCGTTCAGGAGAAACCTCGACTGTCTGCTTCAGGAAATTAACCCACCGGCAGAGATT TTGGACAATTAATGGGAAGTTTCAGAAATCAGGACAAAAGCTCTTTATCCCCCAAAATCTAGAAATCA TAGCGGCTCTATGCTTGCTCTCTAATCTCAGCCTGCGCAAGGAAATTCCAAATCTCAGCTCAGACT AAAGTCTCTGGTCCCTGCCATGGAGACCTGACAGAGTCTCAGTCATGACTGCAACAACTGAGACACTGAG AAAGAGACAGGCTGATACCTCATGAAATCAGACAAAAGAGAAAACCAATCAATGTTATTGACTAA ATAATCAAAGGATAATGTTTTCATATTTTTTATGGAAATGTGCTGATCTTTGAATGTTTATGCTT CCAGATTATGAACTTTTTCTCAGCAATTTGGTAAAGTATACTTTTATAACAAAAATGAAATATTT GCTTTGCTGCTCATCTGAATGCCCGAGAATTTGGAACATATTCATGAGTATTCATAGGTTTATGGTAAT AAAGTTATTGACATGTCCAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAA
10	MGPLPAPSQTRITWKGLLTASLNFNWPPTTAEVTIEAQPPKVSSEKQDVLVHLVHNLQNLPGYFWYKG EMTDLYLHYIISYVDGKIYIYGPYAGRETVYSNASLILQNVTRKDGATYTLHILKRGDETREERIHFTF TLYLETPKPYISSNNIPREAMEAVRLICDPETLDASLYLWMNGQSLPVTHRLQSLKNTRLYLFGVTKY IAGPYECEIRNPVSASRSDPVTNLNLLPKLPIPYITINNLPRENKDVLAETCEPKSENIYTWLWNGQSL PVSFGVKRPIENRILILPVSVTRNETGPYQCEIQDRYGGRLSNPVLNVLGPDLPRIYPSFTYYSRGENL DLSCFTESNPPEAFYWTINKGFQSQSGKFLPIQITRNHSGLYACSVHNSATGEKISKMTVKVSGPCHGD LTSQS
11	CTCCTCYATGGTCCAGACCTC
12	GTTCAGCTCATGACTGAGACTC

Fig. 31

13	ATGACAGTGACTCCACAGTATCTACCAGAAATACAAGGGCAAGCATCCAAAATGTGACTACTGGTGGTGT TCGGCAATGTGGTGGCTGTGGTGTGCCACCGCGACAGGCATCAGTACATTTGGATCAGAGTGTGCGTTTCAG TTGTAACGGAGCTTCATACATCACAATTTGATCTCTCTCACTTTTAAAGAAAGTTCAGACCCAGGAA AATTTCCATAGTACCTTAATGAAAAAGATAGAAATCAGTGGGACGTGCTTTCTCTTCATCTCCTTTTCG GCTTGGAAATCAGAATGAGAAGGATGTTTTGCTGGTGTATCTTATTCGCCCTCTTAGGTTGTTATCTT ATTCCGCTCTTAGGTTGTTATCTTATTCGCCCGCTTAGTGACCTGGGAACCTGCAGACAAAACCTGGT CAGTACTGGAAAGAGAGGTCCACATTCAGATGTTGAGGTTTGATTTGCAGAGCATGCAATCTTTCAC TGCCCTTCATGGATGCTTTTAGACCTGGGAACCTGCCAGGCAACCTGGTCTAGTACTGTAAGAAGA GGTCCACATTTCAAGGTGGCATCAATGGTATTCAGTCAAAGCTGCACAAAGACACATCAGAGTGCTTC AAGATCTACTCTCGTCAGAGAAATCTCGAATCTGATGAACTTGTAACTACTCACTGCTGCAATCTTCTT TGTGCAATTTCTGAGTCAGTGGCCCATCTTAAATGCTTGGCAGATCAATCAGTCTCGAAGCTGACCC GGCTATCACAAAATGATGGCTATTGTCAATTAGCCCACTTCAGAAACCTCAGACCCTTGTAGGTAGAAG AATTTTGTATCGAAATGACTTTGGTTTTCATTAATTTCCCAATATCTCCGCCACACCTCCAACTCATCTG AGAAATAGCCCTTCAACACCAATTTCTCTCTCTCTCTCTGTTAATTTTACCTTCTTACCACCAAGGC TACAAGAGGAGAAAAATGTTAGTGATTCTCCAAGTCAAACCTAGGCATGTCACCTCTAACTACTTTCAATT CCCTCAATTAATTTCCATATCCCAAAATATGGTTACAAATGTTTACAAAGACAGCAAGTGACCTGAGAATAT TCATTTGATTTCCAAAGCAAACTGCGCTTGCCTCTTGGGGTTCATTTAGTATAGAAGAACTGACTTAA CATATACTATAGGGAAGAAAAATAGCCATGAATCAGCAAGCCAGGCCTGCGGGGAAAGATGAAACCCAAAC AGGAAGGGCTGAGGCAGGTGTAGGCTGGCATCTATTCTTCCATCTGCTCAGAGTTTATCCAAAT TTGAATTTTCCGATCTTAACTATCAACTGCTTAATGCTTTGGCTTGTCAATTTTGGCAGATTAAAGCTTCA AGGTAAAGCAGAGAAGTAAGTTCCCAACCAAGGAATTTAAAGAGGAGTAGGAACGTACTTTGAACATCAT TCCCATTTTGGCATCATACGTCTTCTATTACATGCCCTACTTTGGCAGCATGAAGATGATGCAATTA ATTTAATTTAATTTAAAAATTAATTTAAAACTGTCTTCTCTGTATTTTTCAGGAGTTTGAATAATCAAAA AATAAATAATAAATGTCATAAAA
14	MTVTPQYLYPEYKXPKDCSLVFNVCVSTATGISTLDQSVAFSCNGLHHITNCTRSHFFPKVQVQE NFHSLMKKIEISGTLCSLHLLFGLERMRRIIVFAGVILFRLLGVILFRLLGVILFGRLLDGLGTQTKPG QYWKVEHILQDVUGLLICRANLSLFFHGCLLDLGTQAEPPGYCKEEVHIQGGIOWSVKGTCTNTESECF KSTLVKRLILHGLVTHCNHSLCNF
15	GACAAAACCTGGTCTAGTACTG
16	CCCATTGAATGCCACCTTGAATG
17	ATCAGGTTCAACGCGTACTGCTCAGTAGAAGCCATGGCTCGCAGACACTGCTTCTCCTACTGGTTACT GGTATGCTGGTGGTGGTAACTGTGCGAGAGGACAAGAAGGATTTACGCTTCTCGAGGATTCACAA AATAATGGCGAGCTACCGCATGCCAGATCTTACACTCACCCCTCCACTGCCCGGAGGATCCGGTCA CAAGGGCCGACCCCATCACAAAGACACCCAGGTGTCCCTTCCATTTTTTCCACGAAGGCCAGAAATCCA TTTTAGGTTTCCAAACAGACCTTTCTGCTCTCAAAGGTGAACACCGTTTTCCATCTCCAGCCATTTTAT TGGCCACACCGTTTACCTTACTTATAGGTATTTCGCCAGAAGAGACTCAGAGAGGGAAGCTCATCTCAGG AAGCTGAGAGGGAAGAAACCCAAACATCTGAAGCAAAAAAAGCTATCCTTCAGAAAAAAGCAAC AAAAAGATTTCTGTTTATCTTCTGAAACTAAAACTATTGGATTTGAAGATTAAAGTATCTTAAACATCAC TGACTAGAACTGTCTCTTGTGACGAGTGAAGATATTGGATCATAGGTATTGATGGTTGCAAAATG GACATAACCCAGCTTATTTTATCTCAACCTCTTATGGTCACAGGATATTATGCAATAAAATCTTTA AATGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
18	MARRHCFSYLLVCLVLTVAEGQEEVFTLPDGSQNNADATDCQIFLTPPPAPRSPVTRAQPIKTPRC PFHFFPRRPRIHFRFPNRPVPSRCNHRFFQFPYWPYHRYLTRYFPRRRLQGRSSSEES
19	TAACGTGGCAGAAGACAAAG
20	AGATGAGCTTCTCTCTGAG
21	ACAGAGCGCGCAGAGTCCGACTCTGCCAGCGCCAGGAGAGAGAAGAAAGATACAGTGTTAGGAAA GAGACCTCCCTCGCCCTACGCCCGCGCCCTGCGCTCGCTTCAGCCTCAGGACAGTCTCTGCCGGGAC GGTGAGCGCATTCAGACACCTCGGACGACGACCGGGTGGCGCTGCTCCAGGCGCGCCCGGCTGCTCT GCTCGCAGAGCTCAGCCCTCCCGCGGGTGCCTCGGACCTGCACTGCTGCGCGCTTCTCTCGCGCTG TCTGGACCTTCTGCTAGCCGGCTCTGCACCTCCAGAGCCGTGGGCGCGCGCTCAGCTGCTCATCGCT CACTTTCCCGAGCTCGCGCCGAGCAGAGCCATGAGAATCCCGAGGTTGCTGCGGAGCGCGCTAGCGCCA TGGGCGCGCGCGGCGCTGCTGGCGGCTCTCTGGTGAAGTACTGGCGCGCTGCTGATCAACACGC ACTGGTCTGCTTGTGTGCGCTCAGCGCTGAGCTCCGCATCGAGCTCAGGCGCTCAGGCGCTCTCTGGTGAAT CTGTCTTGGGCGACCTGCTGCTGCGCGCTGGACATGCCCTTCAGCTGCTCGGTGTGATGCGCGGCG GGACACCGTGGCGCGCGCGCATGCCAAGTCATTTGGCTTCTGGACACCTTCTGGCGCTCAACGCGCG GCTGAGCTGCGCGCGCTGAGCGCAGACAGTGGCTGGCAGTGGGCTTCCCATCTGCGCTACGCGCGACGC CTGCGACCGCGCTATGCGCGCTGCTGGCGCTTGGCTGGGCGTGGGACAGTGGCTGGCGCTTCTCAGGCGCTG CACTTGGCTGCTCGTGGCTTGGCTACAGCAGCGCTTGGCGTCTGTTCGCTGCGCTGCGCGCGGAGCC TGAGCGCTCGCGCTTCGACAGCTTCCACCGCACGCTCATGCGCTGGGCTTCTGCTGCTGCGCTGGCGGTG CTCTGCTTCACTGCTCAGGTGCTGACGCGGTGGCAGCAGACTGCGGAGCGCTGGACGAGCTGAGCTCACC

Fig. 31

	TGAAGGCGCTCGCGCTGCTCGCCGACCTGCACCCAGTGTGCGGCAGCGCTGCCTCATCCAGCAGAAGCG GCGCCGCCACCGGCCACCCAGGAAGATTGGCATTGCTATTGCGACCTTCTCATCTGCTTTGCCCGTAT GTCATGACCAGGCTGGCGGAGCTCGTGCCCTTCGTACCGTGAACGCCAGTGGGGCATCTCAGCAAGT GCCTGACCTACAGCAAGCGGTGGCCGACCCGTTACGTACTCTCTGCTCCGCCGGCGCTTCCGCCAAGT CCTGGCCGGCATGGTGCACCGGCTGCTGAAGAGAACCCCGCGCCAGCATCCACCCATGACAGCTCTCTG GATGTGGCCGGCATGGTGCACCGTGTGTAAGAGAACCCCGCGCCAGCGTCCACCCACAACGGCTCTG TGGACACAGAGAATGATTCTGCTGCTGAGCAGACACACTGAGGGCCTGGCAGGGCTCATCGCCCCACCT TCTAAGAAGCCCTGTGGAAAGGGCACTGGCCCTGCCACAGAGATGCCACTGGGGACCCCGAGACACAGT GGCTTGACTTTGAGCTAAGGCTGAAGTACAGGAGGAGGAGGAGAGGGCCGGATGTGGGTGTGGACAG CAGTAGTGGCGGAGGAGAGCTCGGGGCTGGGCTGCTGGCTGCTGGGTGGCCCCGGGACAGTGGCTTTTC CTCTCTGAACCTTAGCTTCTCACCCTTGTCTGGGGTCTATGGCGATGCTTCGAGACAGTGGGTAGGGAA GTGCCCTGTGTGGCATATGGTACTCGTGGGCGTGTATAAGTACTGCTGTTTCATGTGGGTGAGGTGGTC ACTCTTGTCTCAGGGTCTGTTGTGCAGCCAGATGGACACCTGTTTCTCCAAAAA
22	MGPEALLAGLLVMVLAVALLSNALVLLCCAYSALRTRASGVLLVNLSLGHLALLAALDMPFTLLGVMRG RTSPAGCAQVIGFLDTFLASNAALSVAALSADQWLAVGFPLRYAGRLRPRYAGLLLGCAWQSLAFSGA ALGCSWLGYSSAFASCSLRLPPEPERPRFAAFTATLHAVGFVPLAVLCLTSLQVHRVARRHCQRMOTVT MKALALLADLHPSVRQRLIQKRRRHRATRKIGIAIATFLICFAPYVMTRLAELVPFVTVNAQWGLSK CLTYSKAVADPFTYSLLRRPFRQVLAMVHRLKRTPRPASTHSSLDVAGMVHQLKRTPRPASTHNGS VDTENDSCLQOTH
23	CCGTATGTCATGACCAGGCTG
24	AAGTCAAGCCACTGGTGTCTG
25	AGCACAGAAGGAGGAAGGACAGCAGCTGACAGCCGTACTCAGGAAGCTTCTGGATCCTAGGCTTATCT CCACAGAGGAGAACACACAAGCAGCAGAGACCATGGGGCCCTCTCAGCCCTCCCTGCACACAGCGCAT CACCTGGAAGGGGGTCTGCTCAGCAGCATCACTTTAACTTCTGGAATCCGCCCAACTGCCAAGTC ACGATTGAAGCCAGCCACCCAAAGTTCTGAGGGGAAGGATGTTCTTCTACTTGTCCCAAAATTTGCCCC AGAATCTTGCTGGCTACATTTGGTACAAAGGGCAAATGACATACCTTACCATTACATTACATCATATGT AGTAGACGGTCAAGAATTATATATGGGCTGCATACAGTGAAGAGAAAGAGTATATTTCAATGCATCC CTGCTGATCCAGAATGTCACGAGGAGGATGACAGGATCTACACCTTACACATCATAAAGCGAGCGGATG GGACTGGAGGAGTAAGTGGACATTTACCTTACCTTACACCTGGAGACTCCCAAGCCCTCCATCTCCAG CAGCAACTTAAATCCAGGGAGGCCATGGAGGCTGTGATCTTAACTGTGATCTCGGACTCCAGCCGCA AGCTACCAAGTGGTGGATGAATGGTCAGAGCCTCCCTATGACTCAGAGTTGCAGCTGTCCAAACCAACA GGACCCCTCTTATATTTGGTGTCAAAAGTATATTGACAGGACCTATGAATGTGAAATACGGAACCCAGT GAGTGCCAGCCGAGTGACCCAGTCAACCTGAATCTCCTCCAAAGCTGTCCAAGCCCTACATCACAATC AACCACTTAAACCCAGAGAGAAATAGGATGTCTTAACTTACCTGTGAACCTTAAGAGTAAGAACTACA CCTACATTTGGTGGCTAAATGGTCAGAGCCTCCCTGTGAGTCCAGGGTAAAGCGACCCATTGAAAACAG GATCCTCATTTACCAATGTACAGAGAAATGAACAGGACCTTATCAATGTGAAATACGGGACCGATAT GGTGGCATCCGCGAGTGACCCAGTCAACCTGAATGTCTCTATGGTCCAGACCTCCCGAGCATTTACCCCT CATTACCTATTACCGTTCAGGAGAAAACCTCTACTTGTCTGCTTCGCCGAGTCTAACCCACGGGCACA ATATTCTTGGACAATTAATGGGAAGTTTCAGCTATCAGGACAAAAGCTCTCTATCCCCAAATAACTACA AAGCATAGTGGGCTCTATGCTTGCTCTGTTGTAACCTAGCCACTGGCAAGGAAAGCTCCAAATCCATCA CAGTCAAAGTCTCTGACTGGATATTACCTGAATCTACTAGTTCCTCCAATTCATTTTCTCCCATGGA ATCAGGAAGAGCAAGACCCACTCTGTTCCAGAAGCCCTATAAGCTGGAGGTGGACAACCTCGATGTAAT TCATGGGAAAACCTTTGTACCTGACATGTGAGCCACTCAGAACTCAGCAAAATGTTGACACCATAAACA CAGCTACTCAAAGTGAACCCAGGATAACAAGTTGATGACTTCACTGTGGACAGTTTTCCAAAGATG TCAGAACAGACTCCCATCATGATAAGGCTCCACCCCTCTTAAACCTGCTTGTCTCATGCTGCTCTCT TCACTTGGCAGGATAATGACGTCATTAGAATTTACATGTAGTAGCTTCTGAGGGTAACAACAGAGTGT AGATATGTCATCTCAACCTCAAAGTTTACGTAACATCTCAGGGGAAATGTGGCTCTCTCCATCTTGCAT ACAGGGCTCCCAATAGAAATGAACAGAGATATTGCTGTGTGTTGACAGAGAAGATGGTTTCTATAAA GAGTAGGAAAGCTGAAATTATAGTAGAGTCTCTTTAAATGCACATTGTGTGGATGGCTCTCACCATTTC CTAAGAGATACAGTGTAAACGTGACAGTAATACTGATTCTAGCAGAATAAAACATGTACCACATTGCT AAAAA
26	MGPLSAPPCTQRITWKGVLLTASLLNFWNPPTTAQVTIEAQPPKVSEGKDVLLLVHNLQNLAGYIWKYK QMTYLYHYITSYVVDGQRIIYGPAYSGRERVYSNASLLIQNVTDQDAGSYTLHIIKRRDGTGGVTGHFTF TLHLETFKPSSISSNLNPREAMEAVILTCDPATPAASYQWWMNGQSLPMTHRLQLSKNRTLFIQVTKY IAGPYECEIRNPVSASRSDPVTLLNLLPKLSKPYITINNLPRENKDVLTFTCEPKSKNYTYIWWLNGQSL PVSPRVKRPIENRILILPNVTRNETGPYQCEIRDYGGIRSDPVTLLNVLYGPDLPISIYPSFTYRSNGENL YLSCFAESNPRAQYSWTINGKFLSGQKLSIPQITTKHSGLYACSVNSATGKESSKSIIVKVSOWILP
27	GTTGTTACCTCAGAAGCTAC

Fig. 31

28	AGCACAGAAGGAGGAGGACAGCAGCTGACAGCCGTACTCAGGAAGCTTCTGGATCTAGGCTTATCT CCACAGAGGAGAACACACAGCAGCAGACCATGGGGCCCCCTCAGCCCCCTCCCTGCACACAGCGCAT CACCTGGAAGGGGGTCTGCTCAGCAGCATCACTTTTAACTTCTGGAATCCGCCCACTGCCCCAAGTC ACGATTTGAAGCCAGCCACCCAAAGTTTCTGAGGGGAAGGATGTTCTTCTACTTGTCCACAATTTGCCCC AGAATCTTGTGGCTACATTGGTACAAAGGGCAAATGACATACCTCTACCATTACATTACATCATATGT AGTAGACGGTCAAAGAATTATATATGGGCCTGCATACAGTGGAAAGAGAAAGAGTATATTCCAATGCATCC CTGCTGATCCAGAATGTACGCGAGGAGGATGCAGGATCCTACACCTTACACATCATAAAGCGACGCGATG GGACTGGAGGAGTAACTGGACATTTACCTTCACCTTACACCTGGAGACTCCCAAGCCCTCCATCTCCAG CAGCAACTTAAATCCCAGGGAGGCCATGGAGGCTGTGATCTTAACTGTGATCCTGCGACTCCAGCCGCA AGCTACCAGTGGTGGATGAATGGTCAGAGCCTCCCTATGACTCACAGGTGGAGCTGTCCAAAACCAACA GGACCCTCTTTATATTGGTGTCAAAAGTATATTGCAGGACCCTATGAATGTGAATACGGAACCCAGT GAGTGCCAGCCGAGTGACCCAGTCACCTGAATCTCCTCCATGGTCCAGACCTCCCCAGCATTTACCTT TCATTACCTATTACCGTTACAGGAGAAAACCTCTACTTGTCTGCTTCGCCGAGTCTAACCCACGGGCAC AATATTCTTGGACAATTAAATGGGAAGTTTACGCTATCAGGACAAAAGCTCTCTATCCCCAAATAACTAC AAAGCATAGTGGGCTCTATGCTTGTCTGTTGCTAACTCAGCCACTGGCAAGGAAGCTCCAAATCCATC ACAGTCAAAGTCTCTGACTGGATATTACCTGAATTTCTACTAGTTCCCAATTCATTTCTCCCATGG AATCACGAAGAGCAAGACCCACTCTGTTCCAGAAGCCCTATAAGCTGGAGGTGGACAACCTCGATGTAAAT TTCATGGGAAAACCCCTGTACCTGACATGTGAGCCACTCAGAACTCACCAAAATGTTCCGACACCATAAACA ACAGCTACTCAAACGTGAACCCAGGATAACAAAGTTGATGACTTACACTGTGGACAGTTTTCCAAAGAT GTCAGAACAGACTCCCCATCATGATAAGGCTCCACCCCTCTTAACCGTCTTGTCTATGCTCGCTCTCT TTCATTGGCAGGATAATGACGTCATTAGAATTTACATGTAGTAGCTTCTGAGGTAACACAGAGTGT CAGATATGTCTCTCAACCTCAAACCTTTACGTAACATCTCAGGGGAAATGTGGCTCTCTCCATCTTGCA TACAGGGCTCCCAATAGAAATGAACACAGAGATATTGCCTGTGTGTTTGACAGAGAAGATGGTTTCTATAA AGAGTAGGAAAGCTGAAATATAGTAGAGTCTCTTTAAATGCACATTGTGTGGATGGCTCTCACCATT CCTAAGAGATACAGTGTAAACGTGACAGTAATACTGATTCTAGCAGAATAAACATGTACCACATTGCT TAAAAA
29	MGPLSAPPCTQRIITWKGVLTLASLLNFWNPPTTAQVTIEAQPPKVSEKQDVLVHNLQNLAGYIWKY QMTLYLHYITSYVVDGRIIYGPAYSGRERVYSNASLLIQNVTOEDAGSYTLHIKRRDGTGGVTGHFTF TLHLETPKPSISSNLPREAMEAVILTCDPATPAASYQWMMNGQSLPMTLRLQLSKTNRITLFIQVTKY IAGPYECEIRNPVSASRSDPVTNLNLHGPDLPSIYPSFTYRSGENLYLSCFAESNPRAQYSWTINGKFO LSGQKLSIPQITTKHSGLYACSVRNSATGKESSKSITVKVSDWILP
30	ATTCGGGCTAGGCTCATCTCCACAGAGGAGAACACGAGGGAGCAGAGACCATGGGGCCCCCTCAGCC CCTCCTGCACACAGCATATAACCTGGAAAGGGCTCCTGCTCAGCAGCATCACTTTTAACTTCTGGAACC CGCCACACAGCCCAAGTCACGATTGAAGCCAGCCACCAAAAGTTTCTGAGGGGAAGGATGTTCTTCT ACTTGTCCACAATTGGCCCAAGATCTTACTGGCTACATCTGGTACAAAGGACAAATCAGGGACCTCTAC CATATGTTACATCATATGTAGTAGACGGTCAAATAAATAATATGGGCTGCATACAGTGGACGAGAAA CAGTATATTCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAATGTCACCCAGGAAGACAGGATCCTACACTTACA CATCATAAAGCGAGGTGATGGGACTGGAGGAGTAACTGGACGTTTACCTTACCTTATACCTGGAGACT CCCAACCCCTCCATCTCCAGCAGCAATTTCAACCCAGGGAGGCCACGGAGGCTGTGATCTTAACTGTG ATCCTGAGACTCCAGATGCAAGCTACCTGTGGTGGATGAATGGTCAGAGCCTCCCTATGACTCACAGCTT GCAGCTGTCTGAAACCAACAGGACCCTCTACCTATTTGGTGTCAAACTATACTGCAGGACCCTATGAA TGTGAAATACGGAAACCCAGTGAGTGCCAGCCGAGTGACCCAGTCACCTGAATCTCCTCCGAAAGCTGC CCAAGCCCTACATCACCATCAATAACTTAAACCCAGGGAGAAATAAGGATGTCTCAACCTTCACTGTGA ACCTAAGAGTGAGAACTACACCTACATTTGGTGGCTAAATGGTCAGAGCCTCCCGGTGAGTCCAGGGTA AAGCGACGATTGAAACAGGATCCTCATTCTACCCAGTGTCACGAGAAATGAAACAGGACCCATCAAT GTGAAATACGGGACCGATATGGTGGCATCCGCACTGACCCAGTCACCTGAATGTCTCTATGGTCCAGA CCTCCCAAGATTTACCTTCTGTTACCTATTACCTTACAGGACAAAACCTCTACTTGTCTGCTTTGCG GACTCTAACCCACGGCACAGTATTCTTGGACAATTAATGGGAAGTTTCACTATCAGGACAAAAGCTTT CTATCCCCAGATTACTACAAAGCATAGCGGGCTCTATGCTTGTCTGTTCTGTAACCTAGCCATGGCAA GGAAAGCTCCAAATCCGTGACAGTACAGTCTCTGACTGGACATTACCTGAATTTCTACTAGTCTCTCCA ATTCCATCTTCTCCATGGAACTCAAAGAGCAAGACCCACTCTGTTCCAGAAGCCCTATAAGTCAGAGT TGGACAACCTCAATGTAAATTTCACTGGGAAATCCTTGTACCTGATGTCTGAGCCACTCAGAACTCACC AATGTTCAACACCATAACACAGCTGCTCAAACCTGTAAACAGGAAACAGTTGATGACTTCACTGT GGACAGTTTTTCCCAAGATGTGAGAAAGACTCCCATCATGATGAGGCTCTCACCCTCTTAGCTGTG CTTGCTGTGCTGCTCTTCACTTGGCAGGATAATGCAGTCATTAGAATTTACATGTAGTATAGGAG CTTCTGAGGGTAACACAGAGTGTGAGATATGTATCTCAACCTCAAACCTTTACATAACATCTCAGGAG GAAATGTGGCTCTCTCCATCTTGCATACAGGGCTCCCAATAGAAATGAACACAGAGATATTCCCTGTGTG TTTGCAGAGAAGATGGTTTCTATAAGAGTAGGAAAGCTGAAATTAAGTAGAGTCCCTTTAAATGCAC ATTGTGTGGATGGCTCTCACCATTCTTAAGAGATACATTGTAAACGTGACAGTAAGACTGATTCTAGC AGAATAAACATGTACTACATTGCTAA

Fig. 31

31	MGPLSAPPCTQHITWKGLLLTASLLNFWNPPTTAQVTIEAOPPKVSEKDVLLLVHNLQNLTGYIWKYK QIRDLYHYVTSYVVDGQIIKYGPAYSGRETVYSNASLLIQNVQEDTGSYTLHIKRGDGTGGVTRFTF TLYLETPKPSISSSNFNPREATEAVILTCDPETPDASYLWMMNGQSLPMTSLQLSETNRTLYLFGVTNY TAGPYECEIRNPVSASRSDPVTLLNLLPKLPKYITINNLPRENKDVSTFTCEPKSENYTYIWWLNGQSL PVSPRVKRRIENRILILPSVTRNETGPYQCEIRDRYGGIRSDPVTLLNVLYGPDLPRIYPSFTYYHSGQNL YLSCFADSNPPAQYSWTINGKFQLSGQKLSIPIQITTKHSGLYACSVRSNATGKESSKSVTVRVSDWTLF
32	TACCTCAGAAGCTCCTATAC
33	cgtgagcgcttcgagatggtccg
34	cctaaccagctgcccaactgtag
35	ACAGAAGTGCTAGAAAGCAGTGCTCGTGAACCTAAGGAGAAAAAGAACAGACAAGGGAACAGCCTGGACAT GGCATCAGAGATCCACATGACAGGCCCAATGTGCCTCATTGAGAACAATAATGGGCGACTGATGGCGAAT CCAGAAGCTCTGAAGATCCTTTCTGCCATTACACAGCCTATGGTGGTGGTGGCAATTGTGGGCTCTACC GCACAGGCAAACTCTACTGATGAACAAGCTGGCTGGAAAGAAAAAGGGCTTCTCTCTGGGCTCCACGGT GCAGTCTCACACTAAAGGAATCTGGATGTGGTGTGTGCCCAACCCCAAGAGCCAGGCCACATCCTAGTT CTGCTGGACACCGAGGGTCTGGGAGATGTAGAGAAGGGTGACAACAGAAATGACTCCTGGATCTTCGCCC TGGCCGTCTCTCTGAGCAGCACCTTCTGTGTACAATAGCATAGGAACCATCAACCAGCAGGCTATGGACCA ACTGTACTATGTGACAGAGCTGACACATAGAATCCGATCAAAATCCTCAGCTGATGAGAATGAGAATGAG GTTGAGGATTGAGTCTGCTTGTGAGCTTCTCCAGACTTGTGTGGACACTGAGAGATTCTCCCTGG ACTTGAAGCAGATGGACAACCCCTCACACAGATGAGTACCTGACATACTCCCTGAAGCTGAAGAAAGG TACCAGTCRAAAAGATGAACTTTTAACTGCCAGACTCTGTATCCGGAATCTTCCCAAGAAAAA TGCTTTGTCTTTGATCGGCCCGTTACCGCAGGAAGCTTGCCAGCTCGAGAACTACAAGATGAAGAGC TGGACCCCGAATTTGTGCAACAAGTAGCAGACTTCTGTTCTACATCTTTAGTAATTCAAAACTAAAA TCTTTTCAAGGAGCATCCAGGTCAACGGGCTCGTCTAGAGAGCCTGGTGTGACCTACGTCAATGCCATC AGCAGTGGGATCTGCGGTGATGGAGAACGAGTCTGCGCTTGGCCAGATAGAGAAGTCAAGTGCAG AGGAAAGGCTATTGCCCACTATGAACAGCAGATGGGCCAGAGGTGACAGTCCACAGAAAGCTTCCA GGAGCTGCTGGACCTGCACAGGGCAGTGAAGAGAGGGCCATTGAAGTCTTCATCAGGAGTCTCTTCAA AGTGTGGACCATCTATTTCAAAGGAGTTAGCGGCCAGCTAGAAAAAAGCGGGATGACTTTTGTAAAC AGATCAGGAAGCATCATCAGATCGTTGCTCAGGTTTACTTCAGGTCAATTTTCACTCTAGAGAAGA AGTGAAGGCGGAATTTATTGCAAAACAGGGGCTATCGTCTCTTTGTTTCAAGAGCTACAAGACCTGAAG AAAAAGTACTATGAGGAACCGAGGAAGGGGATACAGGCTGAAGAGATTCTGCAGACATACTTGAATCCA AGGAGTCTATGACTGATGCAATTTCTCCAGACAGACAGACTCTCACAGAAAAAGAAAGGAGATTGAAGT GGAACGTGTGAAGCTGAGTCTGCACAGGCTTCAGCAAAATGTTGCAGGAATGCAAGAAAGAAATGAG CAGATGATGGAACAGAGGAGGAGGATTTAGGAAACACTTGAAACAACTGACTGAGAGATGGAGAACG ACAGGTCAGTTGCTGAAAGAGCAAGAGAGGAGCCCTCGCTCTTAACTTCAGGAACAGGAGCACTACT AAAAGAGGGATTTCAAAGAAAGCAGAAATATGAAATGAGATACAGGATCTCCAGACGAAATGAGA CGACGAAAGGATGTACCATAAAGCTAAAGACAGAGCCTTCTGTACCCCTAACCAAGGCATATTTGAA ACAAATTTAGAAATTTGGAACAAGCGTCACTACATTTGATAATAATAGATCTTGATCATACACCAAAA GTTTATAAAGGATGTGTTACAATGATCAAAATCATGTTTTTCTTAAAAAAGAGCTGTAAAT TGTGCAACAAAGATGCATTTACCTCTGTATCAACTCAGGAATCTCATAAGCTGGTACCCTCAGGAGAA GTTTATCTTCCAGATGACCAAGCAGTAGACAAATGGATACTGAGCAGAGTCTTAGGTAAAGTCTTGGGA AATATTTGGGCATTGGTCTGGCCAAGTCTACAATGTCCCAATATCAAGGACAAACCCCTAGCTTCTTAG TGAAGACAATGTACAGTTATCCATTAGATCAAGACTACACGGTCTATGAGCAATAATGTGATTCTGGAC ATTGCCCATGTATAATCCTCACTGATGATTTCAAGCTAAAGCAAAACCTTATACAGAGATCTAGAATC TCTTTATGTTCTCCAGAGGAAGGTGGAAGAAACCATGGGAGGAGTAGGAATTGAGTGATAACAAATTGG GCTAATGAAGAAACTTCTCTATTGTTGAGTTTCACTCCAGATTATAACTTCAATGGGACACTTTAGACCA TTAGACAATTGACACTGGATTAAACAAATTCACATAATGCCAAATACACAATGATTTATAGCAACGTAT AATTTGCAAGATGGACTTTAAAGATGCTGTGTAACATAACTGAAATAATCAATTAATTAATTTAG AATGTTAAAGCTTATGATAGTCTTTCTAATTCTTAACACTCATACTTGAATCTTCCGAGTTTCCCA GAAGAGAATATGGGATTTTTTTGACATTTTGACCCATTTAATAATGCTCTTGTGTTTACCTAGTATAT GTAGACTTTGTCTTATGTGTCAAAAGTCTAGGAAAGTGGTGTGTTTCTTATAGCAATTAATAATTAT TTTTGAAGTGA
36	MASEIHMTGPMCLIENTNRLMANPEALKILSAITQPMVVVAIVGLYRTGKSYLMNKLKAGKKKGFSLGST VQSHYTKGIWMVCVPHPKKPGHILVLLDEGLDVEKGDNDWIFALAVLLSSFTVYNSIGTINQQAMD QLYYVELTHRIRSKSSPDENENEVEDSADFVSFFPDFVWTLRDFSLDLEADGQPLTPDEYLYSLKLK GTSQKDETFNLPRLCIRKFFPKKKCFVDRPVHRRKLAQLEKLQDEELDPEFVQVADFCYSIFSNSTK TSLGGIQVNGPRLSLVLYVNAISSGDLPCMENAVLALAQIENSAAVQKAIHAYEQMQKQVLPTESL QELLDLHRDSEREAIEVFISSFKDVDHLFQKELAAQLEKKRDDFCQKQNEASSDRCSGLLQVIFSPLEE EVKAGIYKPGGYRLFVQKLDLKKKYYEPRKGIQAEELQTYLKSKESTDAIQTDTLKEKEIE VERVKAESAQASAKMLQEMQKNEQMEQKERSYQEHKQLTEKMENDRVQLLKEQERTLALKLQEQEQL LKEGFQKESRIMKNEIQDLQTKMRRRKACTION
37	AGGAGATTGAAGTGGAC
38	TTGCTCCTGTTCTGA

Fig. 31

39	CTCCAGGCTGTGGAACCTTTGTTCTTCTACTCTTTGCAATAAACTTTGCTGCTGCTACTCTTTGGGTCC ACACTGCCTTTATGAGCTGTAACACTCACTGGGAATGTCTGCAGCTTCACTCCTGAAGCCAGCGAGACCA CGAACCACAGGAGGAACAACAACCTCCAGACGCGCAGCCTTAAGAGCTGTAACACTCACCAGCAAGGT CTGCAGCTTCACTCCTGAGCCAGCCAGACCAAGCCAGCAAGGAAGAACTCCAAACACATCCGAA CATCAGAAGGAGCAAACTCCTGACACGCCACCTTTAAGAACCGTGACACTCAACGCTAGGGTCCGCGGCT TCATTCTTGAAGTCAGTGAGACCAAGAACCACCAATTCCGGACACGCTAATTGTTGTAGATCATCACTT CAAGGTGCCATATCTTTCTAGTGGAAAAATTATCTGGCCTCCGCTGCATACAAATCAGGCAACAGAA TTCTACATATATAAGGCAAGTAACATCCTAGACATGGCTTTAGAGATCCACATGTCAGACCCCATGTGC CTCATCGAGAATTTAATGAGCAGCTGAAGGTTAATCAGGAAGCTTTGGAGATCCTGTCTGCCATTACGC AACTGTAGTTGTGGTAGCGATTGTGGGCTCTATCGCACTGGCAAACTCCTACCTGATGAACAGCTGGC TGGGAAGAACAAGGGCTTCTCTGTGATCTACGGTGCAGTCTCACACCAAGGGAATTGGATATGGTGT GTGCTCATCCCAACTGGCCAAATCACACATTAGTTCTGCTTGACACCGAGGGCCTGGGAGATGTAGAGA AGCTGACAAACAAGATGATATCCAGATCTTGCAGCTGGCACTTACTGAGCAGCACCTTTGTGTACAA TACTGTGAACAAATTGATCAGGGTGTATCGACCTACTGCACAATGTACAGAACTGACAGATCTGCTC AAGGCAAGAACTCACCAGCCTTGACAGGGTTGAAGATCCTGCTGACTCTGCGAGCTTCTCCAGACT TAGTGTGGACTCTGAGAGATTCTGCTTAGGCCTGGAAATAGATGGGCAACTGTACACACAGATGAATA CCTGGAGAATTCCCTAAGGCCAAGCAAGGTAGTGATCAAGAGTTCAAAATTTCAATTTGCCCGTCTG TGATACAGAAAGTTCTTCCAAAAAAGAAATGCTTTATCTTTGACTTACCTGCTCACCAAAAAAGCTTG CCCAACTTGAACACTGCCTGATGATGAGCTAGAGCCTGAATTTGTGCAACAAGTGACAGAAATCTGTTCT TCACATCTTTAGCCATTCTATGACCAAGACTCTTCCAGGTGGCATCATGGTCAATGGATCTCGTCTAAG AACTGTGCTGACCTATGTCATATGCCATCAGCAGTGGGATCTGCTTGCATAGAGAATGCGACTCTGG CCTTGGCTCAGAGAGAGAACTCAGCTGCAGTGCAAAAGGCCATTGCCCACTATGACCAGCAATGGGCCA GAAAGTGACGCTGCCATGGAACCTCCAGGAGCTGCTGGACCTGCACAGGACCAAGTGAGAGGGAGGCC ATTGAAGTCTTCATGAAAACTCTTTCAAGGATGTAGACCAAGTTTCCAGAAAGAATTGGAGACTCTAC TAGATGCAAAACAGAAATGACATTTGTAACGGAACTTGAAGCATCTCGGATTATGCTCGGCTTTACT TAAGGATATTTTGGTCTCTAGAAGAAGCAGTGAAGCAGGGAATTTATTCTAAGCCAGGAGGCCATAAT CTCTTCAATCAGAAAAAGAACTGAAGGCAAGTACTATCGGAGCCTCGGAAAGGAATACAGGCTG AAGAAGTTCTGCAGAAATATTTAAAGTCCAGGAGTCTGTGAGTCATGCAATATTACAGACTGACAGGC TCTCACAGAGACGGAAAAAAGAAGAAAGAGGCACAAGTGAAGCAGAACTGAAAAGGCTGAAGCGCAA AGGTTGGCGCGGATTCAAAGGCAGAACGAGCAAAATGATGCAGGAGAGGAGAGACTCCATCAGGAACAAG TGAGACAAATGGAGATAGCCAAACAAATTTGGCTGGCAGAGCAACAGAAATGCAGGAACAACAGATGCA GGAACAGGCTGCACAGCTCAGCACAACTTCCAAGCTCAAAATAGAAGCCTTCTCAGTGAGCTCCAGCAC GCCAGAGGACTGTTAATAACGATGATCCATGTGTTTTACTCTAAAGTGCTAAATATGGGAGTTTCTTT TTTTACTCTTGTCACTGATGACACACAGAAAAGAACTGTAGACCTTGGGACATCAACATTTAATA
40	MALEIHMSDPMLIENFNEQLKVNQEALEILSAITQPVVVVAIVGLYRTGKSYLMNKLAGNKGFSVAST VQSHTKGIWCVPHNPNHTLVLLDTEGLDVEKADNNDIQIFALALLSSTFVYNTVNKIDQGAID LLHNVTETDILLKARNSPDLDRVEDPADSAFFPDLVWTLRDFCLGLEIDGQLVTPDEYLENSLRPKQGS DQRVQNFNLPRLCIQKFFPKKCFIFDLPAHQKKLAQLETLPODELEFEFVQVTEFCSYIFSHSMKTLL PGGIMVNGSRLKNLVLTYNVAISSGDLPCIEAVLALAQRENSAAVQKAIHYDQMGQKVPQPMETLQ LLDLHRTSERAIEVFMKNSFKDQDSFQKELETLDDAKQNDICRNLEASSDYCSALLKDI FGPLEEAV KQGIYSKPGGHNLFIQKTEELKAKYYREPRKGIQAEVLQKYLKSKESVSHAILQTDQALTETEKKKEA QVKAEEAEKAEQRLAAIQRQNEQMMQERERLHQEQVRQMEIAKQNWLAEEQKMEQEQMQEQAQLSTTFQ AQNRSLSELQHAQRTVNNDPCVLL
41	GGACCGCGCCTGGTTAAAGGCGCTTATTTCCAGGACGCGCTGCAGTCGCCACACCTTTGCCCTGCT GCGATGACCTGTGCCACTTCTGCTGTTCTGCCACCGCTGCTGCTGCTGCTGGACGTCGCCAGGCGG CGGTGCAGGCGTCCCTCTGCAAGCGTTAGACTTCTTTGGGAATGGGCCACCAAGTAACTACAAGACAGG CAATCTATACCTGCGGGGGCCCTGAAGAAGTCCAATGCACCGCTTGTCAATGTGACCTCTACTATGAA GCACTGTGCGGTGGCTGCCGAGCCTTCTGATCCGGGAGCTTCCCAACATGGCTGTTGGTATGAGAGA TCCTCAATGTCACGCTGGTGCCTACGGAAACGCACAGGAACAAATGTCAGTGGCAGGTGGGAGTTCAA GTGCCAGATGGAGAAGAGGAGTGCAAAATCAACAAGGTGGAGGCTGCGTGTGGATGAACCTGAGATG GAGCTAGCCTTCTGACCATTTGTCTGATGGAAAGATTGAGGACATGGAGAGAAGTCTGCCACTATGCC TGCAGCTCTACGCCCCAGGGCTGTGCCAGACACTATCATGGAGTGTGCAATGGGGACCGCGCATGCA GCTCATGCAGCCCAACGCCAGCGGACAGATGCTCCAGCCACCACAGATATGTGCCCTGGGTCAAC GTCAATGGGAACCTTGGAAAGATCAGACCCAGCTCCTTACCCTTGTCTGCCAGTTGTACCAAGGCAAGA AGCCGGATGTCTGCCCTTCTCAACAGCTCCTCAGGAGTGTGCTTCAAGTGATGGCCGGTGAGCTG CGGAGAGCTCATGGAAGCGAGTGGGAACCGGCTGCTGCTTTTTTCTGATCCAGACCTCGGCACC TGCTACTTACCAACTGGAAAAATTTATGCATCCCATGAAGCCAGATACACAAATTCACCCCATGATC AAGAATCCTGCTCCACTAAGAATGGTGTAAAGTAAACTAGTTTAAATAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAA A

Fig. 31

42	MTLSPLLLFLPPLLLLLDVPTAAVQASPLQALOFFGNGPPVNYKTGNLYLRGPKKSNAPLVNVTLYYEA LCGGCRAFLIRELFTWLLVMEILNVTLVFYGNAQEQNVSGRWEFKQHGEECKFNKVEACVLDELME LAFLTIVCMEEFEDMERSLPLCLQLYAPGLSPDTIMECAMGDRGMQLMHANAQRTDALQPPHEYVPWVTV NGKPLEDQTQLLTLCVQLYQKKPDVCPSTSSSLRSVCFK
43	CTACAAGACAGGCAATC
44	TTCATCCAACACGCAGG
45	GGTGTCTAAGGAGTGGGTGCCTCAGAATCAGGCTGCAATGGGCATTGTCTGTGCACAATGTTCTTTATT CTGCTGCTGTCCATAATAAGGGCTCGTCCACCTCCCTTCTCTTCTGCCCATTGAGCAGTCAAGAAGCTG AAAGTCCTTTATAAGCCTGTGCACCTGGGCTGGGCCCTACAGATAAGGTAGCTGCTATTGCTATGGCCG CATCATTGACCTGGTGCCCTGGGACGATGGCTCCACACATGTGTATGCCTCCCGGCCATCCTGCTTCCC ATGGAGCGGCAGCGCAACCAGCTGGCGGGCGTGAAGCAGCAGCTCTACCACCCAGCCCTGCCACCCCTG GCCACATGGACAGGGACACCGTCAAGGCCTGCCTTCTGATGAGCACTGCCAGTCCACCACTACTGCCG CAAAGATGAATTTGACAACGCCCATTTTACACTCCTTGGGGTCCCCAACAAACCCCTGCAGTGTTTGGAC ATCACCGCCACAGGCCAGAAGCTTCGCAACAGGTACCACGAGGGAAGCTGGCGCCCATCGCGCCAGGCA TCAACCGAGTGGACTGGCCCTGCTTCACGCGGCCCATCGAGGACTGGTCCCACTTCGTGTCTCGGCCG GGAGTTCAAGCTGCCTTGCCTGAGGAAGCGAGCGGAGGGTCTCAGCGGCTACGCGGTGCGGTACTTGAAG CCGACGTGACCCAGACCTGGCGGTACTGCCTCAACCAGAACCCAGCTGGACCGCTACGGACAGAAGC CCCTGCCTTTCGACTCCTGAACACTTTCCGAAGCTTCGGCTCCAGCTACAGTCGTGCAACTACCTGAC CCCTGGCATTATCTCTGGAAGAGGAGCTGACTC
46	MGIVCAQCSFILLLSIIRARPPFLFCPLSSQRTESPYKPVHLGLGPTDKVAAIAMARIIDLVPWDDGST HVIYASPAILLPMERQNRQLAGVKQLYHPALPTLRHMDRDTVKACLPEHCQSTTYCRKDEFDHAFTLL GVNPKPLQCLDITATGQKLNRNRYHEGKLAPIAPGINRVDWPCFTRAIEDWSHFVSSAGEFKPLCLRKR GLSGYAVRYLKPVDVTQWRYCLNQNPDLRYGQKLPFDSLNTFRSFGSSYSRVNYLTPWH
47	TCCACCACCTACTGCCCAAAG
48	ACCTCCGCTCGCTTCTCA
49	GGTGTCTAAGGAGTGGGTGCCTCAGAATCAGGCTGCAATGGGCATTGTCTGTGCACAATGTTCTTTATT CTGCTGCTGTCCATAATAAGGGCTCGTCCACCTCCCTTCTCTTCTGCCCATTGAGCAGTCAAGAAGCTG AAAGTCCTTTATAAGCCTGTGCACCTGGGCTGGGCCCTACAGATAAGGTAGCTGCTATTGCTATGGCCG CATCATTGACCTGGTGCCCTGGGACGATGGCTCCACACATGTGTATGCCTCCCGGCCATCCTGCTTCCC ATGGAGCGGCAGCGCAACCAGCTGGCGGGCGTGAAGCAGCAGCTCTACCACCCAGCCCTGCCACCCCTG GCCACATGGACAGGGACACCGTCAAGGCCTGCCTTCTGATGAGCACTGCCAGTCCACCACTACTGCCG CAAAGATGAATTTGACAACGCCCATTTTACACTCCTTGGGGTCCCCAACAAACCCCTGCAGTGTTTGGAC ATCACCGCCACAGGCCAGAAGCTTCGCAACAGGTACCACGAGGGAAGCTGGCGCCCATCGCGCCAGGCA TCAACCGAGTGGACTGGCCCTGCTTCACGCGGCCCATCGAGGACTGGTCCCACTTCGTGTCTCGGCCG GGAGTTCAAGCTGCCTTGCCTGAGGAAGCGAGCGGAGGGTCTCAGCGGCTACGCGGTGCGGTACTTGAAG CCGACGTGACCCAGACCTGGCGGGCAGGAAGCCCTGTGTGGGGCGTGGGCGAGGGCGTCCGTGCTCCCCG ACTCACCGCGCCCTATCCCTGCTGCCCGCTCAGTACTGCCTCAACCAGAACCCAGCTGGACCGCTA CGACAGAAGCCCTGCCTTTCGACTCCTGAACACTTTCCGAAGCTTCGGCTCCAGCTACAGTCGTGTC AACTACCTGACCCCTGGCATTATCTCTGGAAGAGGAGCTGACTC
50	MGIVCAQCSFILLLSIIRARPPFLFCPLSSQRTESPYKPVHLGLGPTDKVAAIAMARIIDLVPWDDGST HVIYASPAILLPMERQNRQLAGVKQLYHPALPTLRHMDRDTVKACLPEHCQSTTYCRKDEFDHAFTLL GVNPKPLQCLDITATGQKLNRNRYHEGKLAPIAPGINRVDWPCFTRAIEDWSHFVSSAGEFKPLCLRKR GLSGYAVRYLKPVDVTQWRYCLNQNPDLRYGQKLPFDSLNTFRSFGSSYSRVNYLTPWH
51	CSKDSRGIADPNQSAK
52	CEEDSKIIGHDE
53	CKLRNRIGWMVN
54	RYRKCIKLKQVQSPPTETLGVENKGYFGDEQQIRTEFILPEIHFLNKFASKDSRGIADPNQSAK
55	MLPGCIFLMILLIPQVKEKFLGVEGQQLVRPKKLPIQKRDGHTHDDDIKTYEELLYEIKLNRKTL VLHLLRSREFLGSNYSETFYSMKEAFTRHPQIMDHCFYQGSIVHEYDSAASISTCNGLRGFFRINDQRY LIEPVKYSDEGEHLVFKYNLRVPYGANYSCTELNFTRKTVPGDNESEEDSKIIGHDEKVELFIVADDT VYRRNGHPHNKLRNRIGWMVNFVNMIYKTLNINVTLVGIEIWTHEDKIELYSNIETLLRFSFWQEKILK TRKDFDHVLLSGKWLYSHVQGISYPGGMCLPYYSTSIKDLLPDTNIIANRMAHQLGHNLMQHDEFPC TCPGSKCVMDSGSIKPKFSKCSQNYHQYLYKDYKPTCMLNIPFPYFHDQFCGKKNKLDEGEEDCGP AQECTNPCCDAHTCVLKPFGTCAEGECCESCQIKKAGSICRPKDECDPFEMCTGHSPACPKDQFRVNGF PCKNSEGYCFMGKCPTRDQCSLFDDDAIESHDICYMNTKGNKFGYCKNKENRFLPCEEKDVRCKIY CTGGELSSLLGEDKTYHLKDPQKNATVKCKTIFLYHDSTDIGLVASGKTCGEGMVCNNGECLNMEKVY ISTNCPQCENPVDGHGLQCHCEGQAPVACEETLHVT

Fig. 31

56	ISTNCPSCNENPVDGHGLQCHCEEGQAPVACEETLHVT
57	ISTNCPSCNENPVDGHGLQCHCEEGQAPVACEETLHVTNITILVVVLVLVIVGIGVLILLV
58	APQKSPWLTKPC
59	CPLQPSHFLDISED
60	CIYSTEIHYSSK
61	GCAGCCTCACTGTCTGTCTTGAACATCCTCCACCAAGTGTGAACACAGGTGGCATGGGCTTC GTAACGAATAAGAGCGCTTCAAAGCAGGAGATTCCCTGTACCTGCGAAGGGCTTCGTGAACA ACCTTGGAGAGGAAAGGAGAACAGGATTCAGATCCAAAGCATCCAGAGGGCTTTAGACATCCA GATCAGGGAGATTGATAGAGAAAAGCAGCCTGAAGAGATTTTGGTAAAGCTTCACAAGACA ACTGGCTATTTTCTCAAAGGCCATTGTGGTGAAGTGTGCTGTGCCACCATAGGGGACGAGTTC ATCTGAACATCCAATACAGACAGAACACACCTGGGTCTCCTTCTGTATCTCTGTGACCCAA GAAAGCAGTAGAAGTGGCTACTGGGACAAGCAAAAAGAAAAAAGGACTAGATAATTGAGG ACACAAATGGACTGCTCTAAAATAATAACAAAACCTCTACAAAAGAGAG
62	atgagggtgatggggccccctgagcctgagagtagggatgacccctggaagcggcgctagt ctgatccgaggtcccccgctcccgccagagccgagccccggcttgtgccaccagctt cggggctgagggagcgctgcttctctgagcctgagctctgggacccctcttgcagtg ggctgtggggcgctggtcccatcaagccttttataaagcagatggtgccaactgtt agtgatctaccatcctggaggatgatagccctcttctaacagctccactaggcagtgcc ccagtagggactctgttagggcgccctcaccacacatttcccttccacactgcctagca gaggttctccatgagggcgctgcccctgcagcaacttctgctggacatccaggaaaccg ccccagtggtcagctgcccgcctgttgcctaggaacagcgtgcgagctcagatcagcgtg gggtggaggagaagtggagtttggagttcaggggacaggggacagggccacgactgc agcgggatggaccagtagtgcctcctgggcccgcctcggggagggcgcccacggcatcgtc ttcaaggccaaagcagctggagcgggggtgggctggcagtgctgcttctatcctgcag actggcgagatagttgcctcaagaaggtggccctaaggcggttggaggacggcttccct aaccaggccctgaggagattaaaggctctgcaggagatggaggacaatcagtatgtggt caactgaaggctgtgtcccacacgggtggaggcttctgtgctggcctttgagttcatgctg tcggatctggcgaggtggtgcgcatgcccagaggccactagcccaggcacaggtcaag agctacctgcagatgctgctcaagggtgtgccttctgcccagccaacacattgtacat cgggacctgaaacctgccaacctgctcatcagcgcctcaggccagctcaagatagcggac tttggcctggctcgagctcttccccagacggcagccgctctacacacacaggtggcc accaggtggtaccgagccccgagctcctgtatggtgcccgcagtagaccaggggctc gatctgtggtctgtggctgcatcatgggggagctgttgaatgggtcccccttttcccg ggcaagaacgatattgaacagctttgctatgtgcttgcgcatcttgggcaccccaaacct caagctgtggcggagctcactgagctgcccagctacaacaagatctcctttaaggagcag gtgcccacgcccctggaggaggtgctgcctgacgtctctccccagggcattggtatcgtg ggtcaatctcttctcaccctcctcaccagcgcctcgcagcttccaagctgtgggagccc caggagagaggcaaggccgactttggggtaagcaagcttctggtggaggggcaggtt aagcatgagatgtttgaggaggtgtcgtgaaagagagaatgctccccctgctgccc ccatctgagctgcccattcctcagcgtctagggggacctgcccccaaggccatccagg ccccccacatccatgacttccacgtggacggcctcttgaggagtcgctgttgaaccca gagctgattcggcccttcatcctggaggggccttgcgaggttggctcgcaggcagaggt catgttccccagcaagatgagaaacatccagtcgagcagaggagattcatggcctgtg ctcgtttcactgacctgcatgttctggaaggagccaggacagcagcctaccccgaagct gcccagaagccccgatggcccctcagccagctgaaaccacgctccactgggaagatggc tacttggaggcctctggaggggaggggtgttgcagaaaggcccttcgcaggtacaggga atcctcctgctttgaaggcgctcttattcgttacgaagcccatgccacctgtgttcaact ttggtggaggatgttcaagacaggacacatctactggccctcctaaagcctttgctg ctgctcctgcaagagcatgcacaaagcacagcctccactgccttgcctgggaacactttg gtccccccagcacagccaatgctcaactcaacaggacaaagctgcaggccaggtcccaaa ccgcccagggtgtgagaatatagctcaggagtattga
63	MRLMGLSLRVGMTLEAALVLIIRSPRSRQSRDPACATQLRGLQSGALLLSLSLGFSLQC GCGGAGPITAFFIKHVPVTVSGSTILEDDSPLLTAPLGSAPVGTLCRRPHTFPFHTALA EVLHEGAAPANFCLDIEPPQWSAALLLGNVRAQISVGWRRSGVWFRGTGAQAHD SGMDQYICILGRIGEGAHGIVFKAHVEPRVWQCLPSILOTEIIVALKKVALRRLDGF NQALREIKALQEMEDNQYVQKAVFPHGGGFVLAFFMLSDLAEVVRHAQRPIAQAQVK SYLQMLLKGVAFCANNIVHRDLKPANLLISASGQLKIADFLARVSPDGSRLYTHQVA TRWYRAPELLYGARQYDQVDLWSVGCIMGELLNGSPLFPKNDIEQLCYVLRILGTPNP QVWPELTELFDYKISFKEQVPMPLFEEVLPDVSPOALDILLQFLLYPPHORIAASKLWEP QERKADFGVKQSFLEGRFKHEMFEEVFAEERNAPLPAHPSLPQRLGGPAPKAHPG PPHIDHFHVDRLPEESLLNPELIRPFIFLEGPCEGWSRGRGHVPSQEYENIQSSRGDSWPV

Fig. 31

	LVSLTCMFWEKPGQPTPQAAQKPRMAPQPAETTVHWEDGYLEASGGEGVVHEGPSQVQG ISCFEGALIRYEAHATCVHTLVEDVQDRTHLLAPPKAFWLLQEHQSTASTALPGNTL APPAQFMLNSTGQSCRPSPKPPGCENIAQEY
64	TCAGACCGACAGTCAGGCAGAAGCAGGGCCCCCGGTCTGTCTAGGCTTCAGGATGCCTAA GAAGCTCTCGGTGGGCAGCCAGTGTCCAGAACCAGGGGGTTGTTGTGGGCAGGTCTCTG GGGAGGCCTGAGGGGCCACACGGTGTCTGGGTGTGGGGTCTGCATCTACATACGACTCA TAGGCACCTGCCATTGGGGCGATTGTGATGGTTAGGGAAACAGGGTCTGCCCTTGGAT GGGCTGGCCTACAGTCAGGGGCCCTTCTTGTCTGTCTTACTTCCCGCTCTGCCAGAT GAACCAAGGATGCCGCCAGCCTCACCCAGTGGGTGGCAGTTACGCCGGCATGGAACCTC AGACTCACCGGCACGATGACTTCCACCGTCCACACATCTTTGACCCACAGTATCTGC TTCAGAGAAATGTATTCTAAATAATAAAATCATAA
65	CCCCTTTGTGGATGAAGCTCTGTGAAC TCTTCTCTGGTTCTTAGTACTGCCTAATTCATGAATCCTTCTTGTCTCAATGAACCTCAA GTTAATTTAAAGTTTTTATTCTAACATGAGACTCTTCTCCCATGAGACTTTGCATGAGG GAGAACAGTCGCTAATTAACAGCCAGTCTTGAATACAGCAGTCTGAAATCCAGCTGA TGCTGCTCAGCAGAGAAGCAGATGTTTGGAGGTTAAACAAAGTCACAACTGACCCAC ACTCAAAGGAGAAGATTATGCAAGAGCAAAAGCAGAGATGGAACCATGGGGCCATCT TATAGTCTGTCTGCCGGAGAAAGATGAACACAAATCCTCGTGCAGAAAAGTGTGACACTA AAAGAACCAACCTGATACTACTATCCTTAGAAAAGCCTGCATACAAAGGTTGGCTGTCTC TGGGAATGTAGGTGATCAAGAGTCTCTCCACTGACATAAACTTTGTTTAAATAATAAGG ATGACTCATTGTGACTAGACTATGCAAAATAATGGGATGTGTGTTAAACATCTCCTTTCT TCTGGGAGTCTGGAATTTTGGTGTATGCTAAACAGTGGGTGCCTGCAAGACCAGCCTCAA ATAAAACCCCTGGGCACTGAGTCTCTAAAGAGCTCCAGTAGGCAATATTTACACGCTG TTCTCACAACTTACTGCTGGAGGAATTATGACGCGCTTGCATGACTCTATTGGAAA
66	GCACGAGAGATGTTAT AATAATTTTCAAAAGAAGGTAAATCATGACTCATATGGATATAAAATGAACACCTTGT TATGGATTGAAGTGTGTGCCCCTAAAGATATGTTGAAGCCTGAACCTCCAGTACCTGAG AATGTGACCATGTTTGGAAATAGTGTCTTTGCAGGTTAATCAAGTTAAGATGAGGTGAT TAGATGGGACCTAATTTAATATGGCTGATGCCCTTATAAGAAGAGGGAATTTGGACACA GACATACAAAGGAGGACGCCATGTGAAGACACAGTTGGAAAAGCAGGGAAGAGATGGCCTT GTGTATAAGGAGGAGAGACTGGAGTTATGCTGCCACAAGCCAAGGAACAACCTGGGGCTA CCTGAGCTGGAAGAGGCGAGGAAGGATTCTCCCTAGAGGGTCTGAGGGAGCGTGGACC TGCCAACAACCTGGTTTCTAGATTTCTAGTCTCCAGAACTATGCAGTAATAAATTTCTGTT GTTTTAAGCCACCCAGTTTGTGGCACTTTGTTACGTGAGCCCTGTGAACAAACAAACAA ACAAACAAAAACAAGTTAAATATTTTAACTCATAATATGGAATAGGTGAGGTGT TACAACCAATTCAAAAAGAAGTGAATAAAGCCAAATGTATATAGAGTAAAGGAATG TTGAAATGAATGTGCAATGGAAGCAAACTAGATTCTCTACAATGGGACAGAAAAGTC AATTGAACCTCTACTGGACAGAACATAATTGCATGTGTATAGAAA
67	GCACCAAGTTTCTGGTAAGGGGCAATTTGTGTTTGCCTGTTCTTTGGGAATATCACCTG GAGATAGATGGATTCCCAGACCCACCAATCTAGGTTTAGACCAAAAAGAAATGTTTTA TTATTAGAAATTGAGTATATCTCAGGTCCTTTTCATTACTACAACACAAAATAAATCTGG GGGCCAGGAACGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGAGTGTCTAGGATTACAAGCAACAAGC ATGAGCTACCACGCTCGGCCTATGCATCTCAGTCTTAAATTTCTTCTAGGTGGATTAG GGTTTGTGCTCGTGGCCCTAAAAATGAACATGAGAAAGGCAGGGAGTACCTGCTTAGTT GCAATAGGCCTTGTTTAGGCTAAAAATAAGCTCGATACCTGTATTTTATATACTGTAAAG AGCATTAAACATAACCTGCCTGCAACAGCCTCTGTAGGTAGAAACAATTATGGAGGTGTC AAGTAAGAATAAAGAGCTGATAACATCAAAAAA
68	APQKSPWLTKP
69	PLQPSHFLDISED
70	r (CCAUGAGAGUAGCCAGCAA) dTdT
71	r (UUGUGGCUACUCUAUGG) dAdG
72	r (GGUUCAGGACAAAGUCCAA) dTdT
73	r (UUGGACUUUGUCCUGAACCC) dGdG