

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 206**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 1/113 (2006.01)
C07K 1/107 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06290416 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1705188**

54 Título: **Polipéptidos modificados de la familia de las KAP y utilización en cosmética**

30 Prioridad:

18.03.2005 FR 0550713

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

20.04.2015

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

PHILIPPE, MICHEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 534 206 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

Polipéptidos modificados de la familia de las KAP y utilización en cosmética

5 El campo de la invención se refiere a la utilización de polipéptidos en unas composiciones cosméticas destinadas al cuidado, al fortalecimiento y/o a la reparación de los sustratos queratínicos.

10 La invención se refiere en particular a los polipéptidos modificados de la familia de las KAP (Keratin associated protein o proteína asociada a las queratinas) y a su utilización en composiciones destinadas al cuidado, al tratamiento, al fortalecimiento y/o a la reparación de los sustratos queratínicos, en particular de las fibras queratínicas.

15 En particular, la invención se refiere a unos polipéptidos salificados o unos polipéptidos modificados por unión covalente de la familia de las KAP, adecuados para una mejor formulación en las composiciones cosméticas.

Se refiere también a procedimientos de preparación de dichos polipéptidos modificados de la familia de las KAP, en composiciones cosméticas que contienen dichos polipéptidos modificados, así como a procedimientos cosméticos de cuidado, de fortalecimiento y/o de reparación de los sustratos queratínicos que utilizan dichas composiciones.

20 El término "sustrato queratínico" según la invención, engloba la piel, las uñas y las fibras queratínicas. Se entiende por "fibras queratínicas", el cabello, las pestañas, las cejas y el pelo.

25 Las queratinas son unos compuestos fundamentales de la piel, del cabello, de las pestañas y de las uñas. Estas proteínas fibrosas, insolubles en agua, contribuyen en particular en su forma, en su elasticidad y en su resistencia.

En el cabello, por ejemplo, existen dos grandes tipos de proteínas:

30 - las queratinas α , divididas en particular en dos grupos, las queratinas ácidas (hHa 1-8) y las queratinas de básicas a neutras (hHb 1-6), son de largas cadenas polipeptídicas helicoidales superenrolladas en hélices α que forman las microfibrillas o filamentos intermedios de la corteza (FI), insertados en una matriz de KAPs;

35 - las KAP (Keratin Associated Proteins) o IFAPs (Intermediate Filaments Associated Protein) forman la matriz amorfa entre estas microfibrillas. Hasta la fecha, existen 3 tipos de KAPs repartidas en 23 familias: las KAP muy ricas en cisteína (UHS o Ultra High Sulfur que contienen más de 30 mol/% de cisteína), las KAP cisteína) y las KAP ricas en glicina y tirosina (HGT o High Glycin and Tyrosine).

40 El conjunto de estas proteínas asegura, a través de enlaces covalentes (en particular puentes disulfuros), enlaces salinos, enlaces de hidrógeno o enlaces hidrófobos entre las cadenas de aminoácidos, la cohesión de la estructura tridimensional del cabello. En particular, las secuencias de queratinas α y de las KAPs presentan unas unidades repetidas, una para las ricas en residuos de lisina, para las otras en residuos de glutamina, que constituyen unos sustratos potenciales de enzimas (por ejemplo: transglutaminasas) adecuadas para formar unos puentes interfilamentos (FI-FI), inter KAPs (KAP-KAP), o unas uniones covalentes entre los filamentos de queratinas y las KAPs (FI-KAP), que desempeñan un papel esencial en la estructura y en la forma del tallo capilar.

45 Los sustratos queratínicos y las fibras queratínicas en particular, pueden ser sensibilizados o debilitados por la acción química de agentes atmosféricos (UV, polución, etc.), y/o de tratamientos (decoloración, coloración, alisado, permanentes, etc.).

50 Se sabe, por ejemplo, que los cabellos sensibilizados o fragilizados son frecuentemente secos, ásperos, difíciles de desenredar y de peinar.

55 Se sabe también que las uñas presentan, frecuentemente, unos defectos de estructura y de consistencia, que tienen como efecto hacer a la superficie de las uñas antiestética, lo que puede ser una fuente de molestias y de desagradados múltiples.

Se conoce por la solicitud WO 99/4^o837 de L'OREAL, la utilización de derivados de poliaminoácidos en el fortalecimiento y el cuidado de las fibras queratínicas.

60 La solicitud WO 03/042387 describe unas secuencias nucleotídicas y polipeptídicas de tipo KAP con actividad de unión a la queratina del cabello, así como agentes cosméticos o terapéuticos que integran dichas secuencias.

65 Pero, en conocimiento de la solicitante, no se ha descrito jamás ningún polipéptido KAP salificado o modificado por enlace covalente adecuados para una mejor formulación en las composiciones cosméticas destinadas al cuidado, al tratamiento, al fortalecimiento y/o a la reparación de los sustratos queratínicos, en particular de las fibras queratínicas.

La invención se refiere por lo tanto a un polipéptido salificado o modificado por enlace covalente de la familia de las KAP, funcionalizados para una mejor formulación en una composición cosmética, es decir que presenta una buena solubilidad en los disolventes compatibles con una aplicación tópica sobre los sustratos queratínicos y/o una buena afinidad y remanencia sobre dichos sustratos queratínicos.

5 El polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención se caracteriza por que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y por que contiene al menos un aminoácido salificado y/o un aminoácido modificado por enlace covalente.

10 Dicho fragmento (ii) podrá contener de 3 a 60 aminoácidos, en particular de 3 a 20 aminoácidos, y aún más preferiblemente de 3 a 10 aminoácidos y estará además caracterizado por que posee al menos un aminoácido salificable y/o modificable por enlace covalente, seleccionado entre los aminoácidos lisina, histidina, arginina, aspartato, glutamato, cisteína, metionina, tirosina, treonina, serina.

15 Este fragmento de polipéptido se puede obtener por proteólisis o de manera sintética según los métodos conocidos.

Por "homólogas", se entiende según la invención cualquier secuencia peptídica idéntica en al menos el 50%, preferentemente al menos el 80% y aún más preferiblemente al menos el 95% de dicha secuencia peptídica o de dicho fragmento tales como se han definido anteriormente, en la misma especie o en una especie diferente; en este último caso, se designa también mediante "polipéptido ortólogo".

20 Y por "porcentaje de identidad" entre dos secuencias peptídicas o secuencias de aminoácidos, se pretende designar un porcentaje de residuos de aminoácidos idénticos entre las dos secuencias a comparar, obtenido después de la mejor alineación, es decir la alineación óptima realizada por ejemplo por medio del algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1981, Ad. App. Math. 2:482), por medio del algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch (1970, J.Mol. Biol. 48:443), por medio del método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman (1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444), por medio de programas informáticos que utilizan estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST P, BLAST N disponible en la página web de NCBI, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr, Madison, WI).

30 Los polipéptidos KAP originales pueden ser unos polipéptidos de origen natural o sintético.

Por "origen natural" se entiende un polipéptido en estado puro o en solución a diferentes concentraciones, obtenido mediante diferentes procedimientos de extracción a partir de una materia queratínica (piel, uña, cabello, en particular

35 cabello) de origen natural. Por "origen sintético" se entiende un polipéptido en estado puro o en solución a diferentes concentraciones, obtenido químicamente o por producción en un organismo después de la introducción en este organismo de los elementos necesarios para esta producción. Por ejemplo, el polipéptido será un polipéptido recombinante.

40 Estos polipéptidos de la familia de las KAP se modificarán según la invención mediante un procedimiento químico y/o enzimático que comprende al menos una reacción seleccionada entre una reacción de salificación o una reacción de derivación (por ejemplo: sustitución nucleófila u oxidorreducción o, también acilación) tal como se describe a continuación.

45 Por "aminoácido modificado por enlace covalente" se entiende según la invención un aminoácido modificado, por ejemplo, mediante una reacción de sustitución o una reacción de oxidorreducción o también por una reacción de acilación.

50 En particular, el polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención contiene al menos 1 aminoácido salificado y/o modificado por enlace covalente, y hasta el 100% de aminoácidos salificados y/o modificados por enlace covalente con respecto al número total de aminoácidos salificables y/o modificables por unión covalente de dicho polipéptido nativo, preferentemente del 20 al 80% y aún más preferiblemente del 30 al 60% de aminoácidos salificados y/o modificados por enlace covalente con respecto al número total de aminoácidos salificables y/o

55 modificables por enlace covalente de dicho polipéptido nativo. Por "aminoácido salificable" según la invención, se pueden citar los aminoácidos lisina, histidina, arginina, aspartato y glutamato.

60 Por "aminoácido modificable por enlace covalente" según la invención, se pueden citar los aminoácidos cisteína, metionina, lisina, histidina, arginina, aspartato, glutamato, tirosina, treonina y serina.

Según un primer aspecto de la invención, el polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención es un polipéptido catiónico.

65 Se puede obtener mediante la adición de al menos un ácido seleccionado entre el ácido clorhídrico, el ácido acético,

el ácido succínico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido behénico, el ácido 18-metil-eicosanoico, los ácidos α -hidroxi, los ácidos β -hidroxi y sus mezclas.

5 Según otro aspecto de la invención, el polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención es un polipéptido aniónico.

Se puede obtener mediante la adición de al menos una base seleccionada entre las bases minerales, los derivados guanidina, las aminas primarias, las aminas terciarias y sus mezclas.

10 Según otro aspecto de la invención, el polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención es un polipéptido modificado por enlace covalente químicamente y/o enzimáticamente. Se puede obtener en particular mediante la adición de derivados electrófilos o nucleófilos tales como un derivado de ácido carboxílico, un derivado tiol o también un derivado de amina.

15 La invención se refiere también a unos procedimientos de preparación de dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención.

20 Según un primer aspecto, se trata de un procedimiento de preparación de un polipéptido salificado de la familia de las KAP que comprende al menos una etapa de salificación de un polipéptido KAP en presencia de un ácido o de una base.

El ácido o la base reacciona específicamente con las cadenas laterales del polipéptido KAP que comprenden unos grupos aminos o ácidos ionizables (por ejemplo: lisina, histidina, arginina, aspartato, glutamato).

25 Esta reacción se efectúa generalmente a una temperatura que va de 0°C a 60°C, preferentemente entre 20°C y 45°C ajustada a un pH dado que varía de 5 a 9 según la estructura y la solubilidad del polipéptido de la familia de las KAP.

La duración de la reacción puede ir desde 15 minutos hasta 3 horas en función de la estructura general de dicho polipéptido y del número de aminoácidos salificables presentes en dicho polipéptido.

30 Según un modo particular, la reacción es asistida por solubilización en baños de ultrasonidos según la técnica estándar.

35 Preferentemente, la reacción se realizará en una base acuosa, en presencia de disolventes orgánicos hidrófilos, tales como unos monoalcoholes inferiores, lineales o ramificados, que tienen de 1 a 8 átomos de carbono como el etanol, el propanol, el butanol, el isopropanol, el isobutanol, unos polietilenglicoles, eventualmente oxietilenados, unos polioles tales como el propilenglicol, el isopropilenglicol, el butilenglicol, el glicerol, el sorbitol y sus derivados, y los éteres de propilenglicol.

40 Pero puede también ser realizada en o en presencia de una base oleosa que comprende unos aceites tales como los aceites hidrocarbonados de origen animal tales como el perhidroescualeno; los aceites hidrocarbonados vegetales tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos de 4 a 10 átomos de carbono como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico, o también los aceites de girasol, de maíz, de soja, de pepitas de uva, de sésamo, de albaricoque, de macadamia, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de ácidos caprílico/cáprico, el aceite de jojoba, de manteca de karité; los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético tales como los aceites de parafina y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el poliisobuteno hidrogenado tal como el parleam; los ésteres y los éteres de síntesis, en particular de ácidos grasos como, por ejemplo, el aceite de Purcelina, el miristato de isopropilo, el palmitato de etil-2-hexilo, el estearato de octil-2-dodecilo, el erucato de octil-2-dodecilo, el isoestearato de isoestearilo; los ésteres hidroxilados como el isoestearil-lactato, el octilhidroxiestearato, el hidroxiestearato de octildodecilo, el diisoestearilmalato, el citrato de triisocetilo, unos heptanoatos, octanoatos, decanoatos de alcoholes grasos; unos ésteres de poliol como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentilglicol, el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritritol; unos alcoholes grasos que tienen de 12 a 26 átomos de carbono como el octildodecanol, el 2-butiloctanol, el 2-hexildecanol, el 2-undecilpentadecanol, el alcohol oleico; los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados; los aceites siliconados como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no, lineales o cíclicos, líquidos o pastosos a temperatura ambiente como las ciclometiconas, las dimeticonas, que comprenden eventualmente un grupo fenilo, como las feniltrimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenilsiloxanos, los difenilmetildi-metil-trisiloxanos, las difenildimeticonas, las fenildimeticonas, los polimetilfenilsiloxanos; sus mezclas.

60 La reacción puede también ser realizada en una base emulsionada a partir de una fase acuosa y de una fase oleosa.

Los polipéptidos salificados obtenidos pueden ser utilizados tal cual, sin etapa de purificación adicional.

65 En particular, el procedimiento comprenderá las etapas siguientes:

- se hace reaccionar, en una base acuosa u oleosa o emulsionada, (a) un polipéptido de la familia de las KAP de secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y que contiene al menos un aminoácido salificado y/o un aminoácido modificado por enlace covalente, - se ajusta la temperatura de 20°C a 40°C y el pH de 5 a 9; y

5

- se continúa la reacción durante un tiempo que va de 15 minutos a 3 horas.

Para la obtención de un polipéptido catiónico, se utilizará un ácido seleccionado preferentemente entre el ácido clorhídrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido behénico, el ácido 18-metil-eicosanoico, los ácidos α -hidroxi (por ejemplo: ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico), los ácidos β -hidroxi (por ejemplo: ácido salicílico) y sus mezclas.

10

Para la obtención de un polipéptido catiónico adecuado para una formulación acuosa, se utilizará preferiblemente el ácido clorhídrico, el ácido acético, el ácido succínico, los ácidos α -hidroxi, o los ácidos β -hidroxi, como el ácido cítrico, o sus mezclas.

15

Para la obtención de un polipéptido catiónico adecuado para una formulación oleosa, se utilizará preferiblemente el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido behénico o el ácido 18-metil-eicosanoico, o sus mezclas.

20

Para la obtención de un polipéptido aniónico, se utilizará una base seleccionada preferentemente entre las bases minerales (por ejemplo: sosa, potasa, bicarbonato), las bases orgánicas (por ejemplo: amoniaco), los derivados de guanidina (por ejemplo: hidróxido de guanidinio, tetrametil-guanidina), las aminas primarias (por ejemplo: glucamina) y terciarias (por ejemplo: tri-etanolamina, N,N-dietiletanolamina, N-metil-dietanolamina) y sus mezclas.

25

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación química y/o enzimática de un polipéptido modificado por enlace covalente de la familia de las KAP que comprende al menos una etapa de derivación de un polipéptido de la familia de las KAP.

30

La reacción de derivación consiste, por ejemplo, en una modificación con formación de enlace covalente de cualquier grupo funcional reactivo situado en las cadenas laterales (NH₂, COOH, OH, SH, S-CH₃, residuo arginilo, residuo histidilo).

35

En particular, se buscará modificar los aminoácidos tiolados del polipéptido KAP (por ejemplo: cisteína, metionina), los aminoácidos catiónicos (por ejemplo: lisina, histidina, arginina), los aminoácidos aniónicos (por ejemplo: aspartato, glutamato), y/o los aminoácidos con función hidroxilo (por ejemplo: tirosina, treonina, serina).

Y aún más preferiblemente, se preferirán las modificaciones de la cisteína, la lisina, la histidina, la arginina, la serina y la tirosina.

40

Estas modificaciones por reacción de derivación son bien conocidas por el experto en la materia; están descritas en particular en "Techniques in protein modification" de R.L. Lundblad, p. 63 a 268, 1994 CRC Press, en "Chemistry of the Amino acids" de J.P. Greenstein y M. Winitz, vol. 2, p. 883 a 1268, Krieger Publishing Company, reprint edition 1984 o también en "The Chemical Synthesis of Peptides" de J. Jones, p. 17 a 94, Oxford Science Publications, 1991.

45

A título de ejemplo de reacciones de derivación, se pueden citar en particular las reacciones de:

a) sustitución o de acilación por las funciones nucleófilas de las KAP (por ejemplo: cisteína, lisina, tirosina, histidina, serina) sobre cualquier electrófilo y en particular sobre los derivados de ácido carboxílico (por ejemplo: ésteres, anhídrido, halogenuros, incluyendo cloruros e imidazoles) y los derivados de ácido sulfónico (por ejemplo: cloruros);

50

b) oxidación (si SH libre) o reducción (si SS) de las cisteínas de polipéptidos KAP, por ejemplo por reacción con un derivado tiol o por cualquier otro reductor u oxidante.

55

Estas reacciones se efectúan generalmente a una temperatura que va desde la temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente de reacción.

En particular, se podrá utilizar una reacción a una temperatura que va de 20 a 180°C, preferentemente de 20 a 80°C. Se podrá utilizar un calentamiento clásico o un calentamiento mediante energía de microondas.

60

La duración de la reacción es generalmente de 30 minutos a 8 horas en función de la estructura de dicho polipéptido (tamaño, solubilidad y número de aminoácidos sustituibles).

La reacción podrá realizarse en una base acuosa, una base oleosa, una base emulsionada tales como se han descrito anteriormente para la reacción de salificación, o también un medio sin disolvente.

65

Por ejemplo, el procedimiento de preparación de un polipéptido modificado por enlace covalente de la familia de las

KAP por una reacción de sustitución o de acilación comprenderá las etapas siguientes:

- 5 - se hace reaccionar, en una base acuosa, oleosa o emulsionada o también en un medio sin disolvente, (a) un polipéptido de la familia de las KAP que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y que contiene al menos un aminoácido salificado y/o un aminoácido modificado por enlace covalente, - se ajusta la temperatura de 20°C a 180°C;
- se continúa la reacción durante un tiempo que va de 30 minutos a 8 horas.
- 10 De manera ventajosa, la reacción de sustitución o de acilación podrá ser catalizada en presencia de una base. Preferentemente, se utilizará una amina terciaria (por ejemplo: trietanolamina, N,N-dietil-etanolamina, N-metil-dietanolamina).
- 15 Para la obtención de un polipéptido KAP modificado por enlace covalente adecuado para una solubilización en los disolventes acuosos, se utilizará por ejemplo un derivado anhídrido (por ejemplo: anhídrido succínico).
- Para la obtención de un polipéptido KAP modificado por enlace covalente adecuado para una solubilización en los aceites, se utilizará por ejemplo un cloruro de ácido graso (por ejemplo: cloruro de ácido oleico).
- 20 Según otro modo de realización, el procedimiento de preparación de un polipéptido modificado por enlace covalente de la familia de las KAP por una reacción de oxidorreducción comprenderá las etapas siguientes:
 - 25 - se hace reaccionar, en una base acuosa u oleosa o emulsionada o en un medio sin disolvente, (a) un polipéptido de la familia de las KAP que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y que contiene al menos un aminoácido salificado y/o un aminoácido modificado por enlace covalente, - se ajusta la temperatura de 20°C a 80°C;
 - se continúa la reacción durante un tiempo que va de 30 minutos a 8 horas.
- 30 Para la obtención de un polipéptido KAP modificado por enlace covalente adecuado para una solubilización en los disolventes acuosos, se utilizará por ejemplo el ácido tioglicólico.
- Para la obtención de un polipéptido KAP modificado por enlace covalente adecuado para una solubilización en los aceites, se utilizará por ejemplo un octadecanol.
- 35 El polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención presenta una buena solubilidad en los disolventes acuosos y/o alcohólicos y/u oleosos, es decir una solubilidad al menos igual a la de los polipéptidos de la familia de las KAP originales (no modificadas), y preferentemente una solubilidad superior, por ejemplo superior del 10 al 15% con respecto a la solubilidad de los polipéptidos de la familia de las KAP no modificadas.
- 40 Por "solubilidad" en los disolventes, se entiende, según la invención, la capacidad de un polipéptido, mezclado en uno o más disolventes, para disolverse en dicho(s) disolvente(s).
- 45 Esta solubilidad se puede evaluar según las técnicas conocidas por el experto en la materia.
- Por ejemplo, el principio puede consistir en mezclar dicho polipéptido y un disolvente acuoso y/o alcohólico y/u oleoso, y en realizar una observación macroscópica después de un tiempo dado. Se mide así, por ejemplo al final de una semana, la presencia o no de cristales y/o de depósito en la solución, lo que permite definir para cada polipéptido el disolvente acuoso y/o alcohólico y/u oleoso más adecuado para una disolución completa de dicho polipéptido.
- 50 Los polipéptidos modificados de la familia de las KAP según la invención presentan también una buena afinidad y una buena remanencia sobre el sustrato queratínico, en particular sobre la fibra queratínica, incluso una afinidad y una remanencia superior, por ejemplo superior del 10 al 15% con respecto a los polipéptidos de la familia de las KAP originales (no modificadas).
- 55 Por "afinidad"-sobre el sustrato queratínico, se entiende según la invención la capacidad de un polipéptido para unirse al sustrato queratínico en el momento de la aplicación de la composición sobre dicho sustrato queratínico.
- 60 Por "remanencia" sobre el sustrato queratínico, se entiende según la invención la capacidad de un polipéptido para permanecer unido al sustrato queratínico después de la aplicación de la composición sobre dicho sustrato queratínico, en particular después de uno o más lavados o enjabonados.
- 65 La afinidad y la remanencia de dicho polipéptido sobre la fibra queratínica se pueden medir clásicamente por ensayo UV (por ejemplo: espectrofotometría de masas), que permite definir la cantidad de polipéptido unido o fijado sobre la fibra queratínica.

El principio puede consistir por ejemplo en depositar dicho polipéptido o una composición que contiene dicho polipéptido sobre un mechón, en dejar actuar durante un tiempo dado, aclarar el mechón, lavarlo con un champú, aclararlo de nuevo y secarlo con un secador de pelo.

5 Diferentes porciones de cabellos se cortan en el centro del cabello e se introducen en un espectrofotómetro de masas. Los resultados se expresan con respecto a la masa de polipéptido fijado sobre el cabello en la masa de cabello. Se puede medir así el porcentaje de polipéptido fijado sobre dicho mechón en el momento del depósito (afinidad), o después de un número dado de lavados con champú (remanencia).

10 La afinidad y la remanencia pueden también medirse clásicamente por microscopía óptica, en el momento del depósito y después de un número dado de lavados con champú, por ejemplo después de 5 lavados con champú. Se evalúa así cualitativamente el depósito sobre dicho mechón.

15 La invención se refiere también a la utilización cosmética de al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP, tal como se define según la invención, en una composición cosmética que comprende un medio fisiológicamente aceptable.

20 Por "medio fisiológicamente aceptable" se entiende según la invención un medio cosméticamente aceptable y compatible con los sustratos queratínicos.

De manera general, un medio compatible con los sustratos queratínicos puede ser anhidro o acuoso; puede así comprender una fase acuosa y/o una fase grasa, que comprende al menos un cuerpo graso, seleccionado entre los aceites, las ceras, los cuerpos grasos pastosos y sus mezclas.

25 Por fase acuosa, se entiende agua o una mezcla de agua y de disolvente(s) orgánico(s) hidrófilo(s) como los alcoholes y en particular los monoalcoholes inferiores lineales o ramificados que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, como el etanol, el isopropanol o el n-propanol, y los polioles como la glicerina, la diglicerina, el propilenglicol, el sorbitol, el pentilenglicol, y los polietilenglicoles, o también los éteres de C₂ y los aldehídos C₂-C₄ hidrófilos. El agua o la mezcla de agua y de disolventes orgánicos hidrófilos puede estar presente en la composición según la invención en una cantidad que va del 0,1% al 99% en peso, con respecto al peso total de la composición, y preferentemente del 10% al 80% en peso.

35 Por fase grasa, se entiende una fase que comprende al menos un cuerpo graso, seleccionado entre los aceites, las ceras, los cuerpos grasos pastosos, y sus mezclas.

En particular, dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP se destina a:

- 40 - mantener y/o restaurar y/o mejorar el contenido proteico del sustrato queratínico;
- mantener y/o restaurar y/o mejorar el estado de la superficie de dichos sustratos queratínicos;
- conservar y/o restaurar y/o mejorar las propiedades físicas y/o mecánicas de los sustratos queratínicos.

45 Estará así destinado en particular a mejorar la suavidad de las fibras queratínicas, y/o su flexibilidad y/o su elasticidad y/o su resistencia a la ruptura, y/o su volumen y/o su mantenimiento del peinado, y/o su resistencia a los tratamientos químicos.

50 El polipéptido modificado de la familia de las KAP según la invención está presente en la composición en una cantidad suficiente en función del efecto buscado. En particular, esta cantidad podrá ir del 0,001 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 15% y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

55 La invención se refiere también a una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, adecuado para una aplicación tópica sobre los sustratos queratínicos, al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP tal como se ha definido anteriormente.

60 Cuando el medio de la composición comprende mayoritariamente unos disolventes acuosos, se utilizará preferiblemente al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento químico que comprende al menos una etapa de salificación por adición de al menos un ácido seleccionado entre el ácido clorhídrico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido succínico, y sus mezclas.

65 Cuando el medio de la composición comprende mayoritariamente unos disolvente oleosos, se utilizará preferiblemente al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento químico que comprende al menos una etapa de salificación por adición de al menos un ácido seleccionado entre el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido behénico, el ácido 18-metil-

eicosanoico, y sus mezclas.

5 En particular, dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está presente en la composición en una cantidad que va del 0,001 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 15% y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención puede comprender además al menos un ingrediente cosmético, asociado a dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP, de manera covalente o no covalente.

10 Este ingrediente cosmético puede ser cualquier ingrediente conocido en el campo cosmético.

En particular, el ingrediente cosmético se puede seleccionar entre un agente de acondicionamiento, un agente de cuidado y/o de tratamiento de los sustratos queratínicos, un adyuvante cosmético o un agente de formulación, y sus mezclas.

15 Los agentes de acondicionamiento, de cuidado y/o de tratamiento de los sustratos queratínicos se destinan en particular a mejorar el aspecto y/o el estado de superficie de los sustratos queratínicos (por ejemplo: cabello más suave, más liso, con menos puntas abiertas, uñas más brillantes, etc.), a preservar y/o mejorar las propiedades físicas y/o mecánicas de los sustratos queratínicos (por ejemplo: cabello más fuerte, más fácil de peinar, uñas menos quebradizas, etc.), en particular cuando los sustratos queratínicos son sensibilizados o debilitados por la acción química de agentes atmosféricos y/o de tratamiento.

20 Como agentes de acondicionamiento de los sustratos queratínicos, se pueden citar por ejemplo los aceites, las ceras, las ceramidas, las gomas, las siliconas, los polisiloxanos, los polímeros, los polímeros filmógenos, los polímeros fijadores, y sus mezclas.

25 Como agentes de cuidado y/o de tratamiento de los sustratos queratínicos, se pueden citar en particular los agentes hidratantes, los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, los agentes anti-polución o anti-radicales, los agentes suavizantes, las vitaminas, los aminoácidos, las proteínas, los agentes anticaspas, los agentes anti-seborreicos, los agentes reductores, los precursores de colorantes capilares, los colorantes capilares directos, los agentes oxidantes, los agentes que favorecen el recubrimiento de las pestañas, los agentes que favorecen el crecimiento de las uñas, los agentes endurecedores de uñas, etc.

30 Como adyuvantes cosméticos o agentes de formulación utilizados clásicamente en las composiciones cosméticas, se pueden citar los disolventes orgánicos, los agentes tensoactivos, los agentes plastificantes, los agentes espesantes, los agentes emulsionantes, los conservantes, los filtros UV, las cargas, las materias colorantes, los perfumes, los agentes opacificantes, los agentes humectantes, los agentes de ajuste y de fijación del pH, los agentes antibacterianos, los agentes antifúngicos, los agentes propulsores y sus mezclas.

35 El experto en la materia adaptará la cantidad de ingrediente cosmético en la composición en función del efecto buscado y de tal manera que la cantidad de ingrediente cosmético presente en la composición no altere las propiedades buscadas del polipéptido modificado de la familia de las KAP.

40 En particular, dicho ingrediente cosmético estará presente en la composición en una cantidad que puede ir desde el 0,001 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 10% y aún más preferiblemente del 0,1 al 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

45 Las composiciones según la invención que comprenden, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP, podrán presentarse bajo cualquier forma galénica conocida adecuada para una aplicación tópica sobre los sustratos queratínicos (piel, pestañas, uñas, cabellos).

50 El experto en la materia podrá seleccionar la forma galénica apropiada, así como su método de preparación, en base a sus conocimientos generales, teniendo en cuenta por un lado la naturaleza de los constituyentes utilizados, en particular de su solubilidad en el soporte y, por otro lado, de la aplicación considerada para la composición.

55 Las composiciones según la invención adecuadas para una aplicación tópica pueden presentarse en particular en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica u oleosa, de emulsiones aceite-en-agua (H/E) o agua-en-aceite (E/H) o múltiple (E/H/E o H/E/H), de geles acuosos u oleosos, de productos anhidros deshidratados, o de dispersiones de una fase oleosa en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o unas vesículas lipídicas de tipo iónico (liposomas) y/o no iónico.

60 Cuando la composición utilizada según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso, y preferentemente del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los

clásicamente utilizados en el campo considerado. El emulsionantes y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

5 Para una aplicación sobre los cabellos en particular, la composición podrá presentarse en forma de cremas, de lociones, de geles, de emulsiones, de espumas o en forma de composiciones para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión. Puede presentarse en forma de una loción de cuidado capilar, por ejemplo de aplicación diaria o dos veces por semana, de un champú o de un acondicionar capilar, en particular de aplicación dos veces por semana o semanal, de un jabón líquido o sólido de limpieza del cuero cabelludo de aplicación diaria, de un producto para dar forma al peinado (laca, producto de fijación, gel de peinado, espuma), de un champú colorante, de una composición de permanente, de una mascarilla de tratamiento, de una crema o de un gel espumante de limpieza del cabello. Puede también presentarse en forma de tinte o de mascarilla capilar para ser aplicada con pincel o peine.

15 Para una aplicación sobre las pestañas, la composición se presentará preferentemente en forma de una máscara de pestañas que puede ser una composición de maquillaje de las pestañas, una base de maquillaje de las pestañas, una composición para ser aplicada sobre una máscara de pestañas, denominada también "top-coat", o también de una composición de tratamiento cosmético de las pestañas. La máscara de pestañas está más particularmente destinada a las pestañas de seres humanos, pero también a las pestañas postizas.

20 Para una aplicación sobre las uñas, la composición podrá ser un producto de maquillaje de las uñas, tal como un esmalte de uñas coloreado, una base para las uñas o "base-coat" en terminología anglosajona, una composición de acabado, también denominada "top-coat", para ser aplicada debajo o sobre el producto de maquillaje de las uñas, un disolvente para esmalte de uñas o también un producto de cuidado cosmético de las uñas tal como una base tratante destinada a proteger, a reforzar y/o reparar las uñas.

25 Para una aplicación sobre la piel, la composición podrá ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma. Puede también presentarse en forma sólida, en particular en forma de barra. Se puede utilizar como producto de cuidado y/o como producto de maquillaje para la piel.

La aplicación de dichas composiciones se realizará mediante cualquier medio adecuado, tal como un pincel, un cepillo, un spray, o los dedos por ejemplo.

35 La invención se refiere también a un procedimiento cosmético de cuidado, de tratamiento, de fortalecimiento y/o de reparación de los sustratos queratínicos, caracterizado por que se aplica sobre la piel, el cabello, las pestañas o las uñas una composición tal como se ha definido anteriormente, seguido eventualmente de un aclarado.

40 Por "cuidado de los sustratos queratínicos" se entiende según la invención una composición destinada a mejorar el aspecto y/o el estado de superficie de los sustratos queratínicos. El cuidado de los sustratos queratínicos podrá consistir en hacer los cabellos más suaves, más lisos, con menos puntas abiertas; y las uñas menos quebradizas, menos escamadas.

45 Por "fortalecimiento y/o reparación de los sustratos queratínicos" según la invención, se entiende una composición destinada a conservar y/o restaurar y/o mejorar las propiedades físicas y/o mecánicas de los sustratos queratínicos, que pueden manifestarse por ejemplo:

50 - bien por una rigidificación de los sustratos queratínicos, que les procura mayor consistencia y cuerpo, así como un tacto más agradable. Esto da como resultado, por ejemplo, un aumento del volumen de las fibras queratínicas, así como una facilidad y un mantenimiento del peinado más elevados;

- o bien por una mejor elasticidad y/o una mejor resistencia a fuerzas mecánicas de tracción que les son aplicadas, por ejemplo durante un peinado de las fibras queratínicas, en particular sobre cabello africano o cualquier cabello debilitado o sensibilizado.

55 El cabello es así más fuerte, más suave, más flexible, más liso y más fácil de peinar. Las uñas son más lisas, más brillantes, menos estropeadas, menos escamadas y menos quebradizas.

60 Según un primer modo, la composición podrá ser aplicada en pretratamiento de un tratamiento susceptible de sensibilizar los sustratos queratínicos (por ejemplo: antes de una coloración de oxidación).

Según otro modo de realización, la composición podrá aplicarse en post-tratamiento de un tratamiento susceptible de sensibilizar los sustratos queratínicos (por ejemplo: después de un tratamiento de "peeling").

65 La composición que contiene el polipéptido modificado de la familia de las KAP podrá también constituir la composición de tratamiento (asociado a un colorante).

La aplicación de las composiciones según el procedimiento de la invención se hará según la técnica de utilización habitual de dichas composiciones. Por ejemplo:

5 - la aplicación sobre el cabello puede tener lugar antes (loción, 1 hora antes), durante (enjabonado) o después (lociones spray) del champú; la composición puede ser aplicada sobre cabello seco (lacas, sprays, lociones) o sobre cabello húmedo (composiciones de deformación permanente o de fijadores para el cabello);

10 - la aplicación de una base de cuidado sobre las uñas podrá realizarse antes o después de la aplicación del esmalte;

10 - la aplicación de una composición de cuidado para pestañas podrá ser aplicada justo después de la aplicación de la máscara de pestañas;

15 - la aplicación de una composición de cuidado para la piel se podrá aplicar justo antes de una solución de limpieza.

En particular, el procedimiento según la invención se destinará al cuidado, al tratamiento, al fortalecimiento y/o a la reparación de los sustratos queratínicos sensibilizados, y preferiblemente del cabello sensibilizado.

20 Por "cabello sensibilizado" se entiende el cabello debilitado o dañado por tratamientos capilares como los alisadores, las permanentes o las coloraciones, o por el efecto de agentes atmosféricos. El cabello sensibilizado es áspero después del lavado y del secado, con una menor resistencia mecánica, más electricidad estática y un aspecto apagado.

25 Las composiciones se pueden aplicar diariamente o con una frecuencia de 2 a 3 aplicaciones por semana, durante un periodo de 1 a 3 meses, renovable según el grado de alteración de los sustratos queratínicos del individuo a tratar.

30 Las composiciones según la invención estarán así destinadas a mejorar el aspecto y/o el estado de superficie de los sustratos queratínicos, en particular para hacer los cabellos más suaves, más lisos, con menos puntas abiertas, más resistentes a la ruptura, para darles más consistencia y cuerpo, en particular más volumen y más mantenimiento del peinado, más elasticidad y flexibilidad, así como una mejor resistencia a los tratamientos susceptibles de debilitarlos (por ejemplo: coloración, permanente).

35 La invención se ilustra más en detalle en el ejemplo no limitativo siguiente:

Ejemplo: preparación de un polipéptido KAP modificado de tipo catiónico

40 Se selecciona como secuencia nativa el fragmento SPCCR de la secuencia SEC ID nº 9 (nº de acceso Q9BYS0) que corresponde a un fragmento de secuencia repetida SZCCX (Z: P y X: R) que contiene un aminoácido arginina (salificable) y dos cisteínas.

Este fragmento de secuencia se puede obtener a través de síntesis química según las técnicas clásicas.

45 Se realiza después una reacción de salificación que consiste en:

- hacer reaccionar dicho fragmento de secuencia en una base acuosa en presencia de una mezcla etanol/propilenglicol y de ácido clorhídrico;

50 - ajustar la temperatura a 40°C y el pH a 5 como mínimo;

- continuar la reacción durante un periodo suficiente para salificar la arginina presente en la secuencia, por ejemplo 1 hora aproximadamente.

55 El polipéptido catiónico obtenido se extrae de dicha solución de salificación; se puede utilizar tal cual o sufrir una etapa de purificación adicional.

Este polipéptido es particularmente adecuado para una incorporación en una formulación cosmética de tipo acuosa.

60 Según una alternativa que pretende obtener un polipéptido particularmente adecuado para una incorporación en una formulación cosmética de tipo oleosa, se utiliza una base emulsionada y se sustituye el ácido clorhídrico por el ácido oleico en el procedimiento descrito anteriormente.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> L'OREAL

<120> **Polinucleóticos modificados de la familia de las KAP y utilización en cosmética**

<130> 0A05077/CB

<140> 06290416.4 <141> 2006-03-14

<160> 66

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 177

<212> PRT

ES 2 534 206 T3

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

<210> 2

<211> 167

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 534 206 T3

Met Thr Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Tyr Pro Ser Cys Ser Thr
 1 5 10 15

Ser Gly Thr Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr
 20 25 30

Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Phe Pro
 35 40 45

Ser Phe Ser Thr Ser Gly Thr Cys Ser Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser
 50 55 60

Cys Cys Glu Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Gln Thr Ser Ser
 65 70 75 80

Cys Gly Thr Gly Cys Gly Ile Gly Gly Gly Ile Gly Tyr Gly Gln Glu
 85 90 95

Gly Ser Ser Gly Ala Val Ser Thr Arg Ile Arg Trp Cys Arg Pro Asp
 100 105 110

Cys Arg Val Glu Gly Thr Cys Leu Pro Pro Cys Cys Val Val Ser Cys
 115 120 125

Thr Pro Pro Thr Cys Cys Gln Leu His His Ala Glu Ala Ser Cys Cys
 130 135 140

Arg Pro Ser Tyr Cys Gly Gln Ser Cys Cys Arg Pro Val Cys Cys Cys
 145 150 155 160

Tyr Ser Cys Glu Pro Thr Cys
 165

<210> 3
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Met Thr Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Tyr Pro Ser Phe Ser Ile
 1 5 10 15

Ser Gly Thr Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr
 20 25 30

ES 2 534 206 T3

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

<210> 4
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

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

ES 2 534 206 T3

Cys Cys Gln Leu His His Ala Glu Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ser Tyr
100 105 110

Cys Gly Gln Ser Cys Cys Arg Pro Val Cys Cys Cys Tyr Cys Ser Glu
115 120 125

Pro Thr Cys
130

<210> 5
<211> 85
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ala Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Phe Pro Ser Cys Ser Thr
1 5 10 15

Ser Gly Ala Val Ser Thr Arg Ile Arg Trp Cys Arg Pro Asp Cys Arg
20 25 30

Val Glu Gly Thr Cys Leu Pro Pro Cys Cys Val Val Ser Cys Thr Pro
35 40 45

Pro Ser Cys Cys Gln Leu His His Ala Glu Ala Ser Cys Cys Arg Pro
50 55 60

Ser Tyr Cys Gly Gln Ser Cys Cys Arg Pro Val Cys Cys Cys Tyr Cys
65 70 75 80

Ser Glu Pro Thr Cys
85

<210> 6
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

ES 2 534 206 T3

Met Thr Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Tyr Pro Ser Cys Ser Thr
 1 5 10 15

Ser Gly Thr Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr
 20 25 30

Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ser
 35 40 45

Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Phe Pro Ser Phe Ser Thr Ser Gly
 50 55 60

Thr Cys Ser Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr Ser Cys
 65 70 75 80

Cys Gln Pro Ser Cys Cys Gln Thr Ser Ser Cys Gly Thr Gly Cys Gly
 85 90 95

Ile Gly Gly Gly Ile Gly Tyr Gly Gln Glu Gly Ser Ser Gly Ala Val
 100 105 110

Ser Thr Arg Ile Arg Trp Cys Arg Pro Asp Cys Arg Val Glu Gly Thr
 115 120 125

Cys Leu Pro Pro Cys Cys Val Val Ser Cys Thr Pro Pro Thr Cys Cys
 130 135 140

Gln Leu His His Ala Glu Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ser Tyr Cys Gly
 145 150 155 160

Gln Ser Cys Cys Arg Pro Val Cys Cys Cys Tyr Ser Cys Glu Pro Thr
 165 170 175

Cys

<210> 7
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

ES 2 534 206 T3

Met Thr Cys Cys Gln Thr Ser Phe Cys Gly Tyr Pro Ser Cys Ser Thr
 1 5 10 15

Ser Gly Thr Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr
 20 25 30

Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Glu Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ser
 35 40 45

Cys Cys Gln Thr Ser Ser Cys Gly Thr Gly Cys Gly Ile Gly Gly Gly
 50 55 60

Ile Gly Tyr Gly Gln Glu Gly Ser Ser Gly Ala Val Ser Thr Arg Ile
 65 70 75 80

Arg Trp Cys Arg Pro Asp Cys Arg Val Glu Gly Thr Cys Leu Pro Pro
 85 90 95

Cys Cys Val Val Ser Cys Thr Pro Pro Thr Cys Cys Gln Leu His His
 100 105 110

Ala Glu Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ser Tyr Cys Gly Gln Ser Cys Cys
 115 120 125

Arg Pro Val Cys Cys Cys Tyr Ser Cys Glu Pro Thr Cys
 130 135 140

<210> 8
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

Pro Val Thr Cys Gln Thr Thr Val Cys Arg Pro Val Thr Cys Val Pro
 1 5 10 15

Arg Cys Thr Arg Pro Ile Cys Glu Pro Cys Arg Arg Pro Val Cys Cys
 20 25 30

Asp Pro Cys Ser Leu Gln Glu Gly Cys Cys Arg Pro Ile Thr Cys Cys
 35 40 45

Pro Ser Ser Cys Thr Ala Val Val Cys Arg Pro Cys Cys Trp Ala Thr
 50 55 60

Thr Cys Cys Gln Pro Val Ser Val Gln Ser Pro Cys Cys Arg Pro Pro
 65 70 75 80

Cys Gly Gln Pro Thr Pro Cys Ser Thr Thr Cys Arg Thr Ser Ser Cys
 85 90 95

ES 2 534 206 T3

<210> 9
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Thr Thr Cys Cys Gln Pro Val Ser Val Gln Ser Pro Cys Cys Arg Pro
 1 5 10 15

Pro Cys Gly Gln Pro Thr Pro Cys Ser Thr Thr Cys Arg Thr Ser Ser
 20 25 30

Cys

<210> 10
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Val Thr Cys Val Pro Arg Cys Thr Arg Pro Ile Cys Glu Pro Cys Arg
 1 5 10 15

Arg Pro Val Cys Cys Asp Pro Cys Ser Leu Gln Glu Gly Cys Cys Arg
 20 25 30

Pro Ile Thr Cys Cys Pro Ser Ser Cys Thr Ala Val Val Cys Arg Pro
 35 40 45

Cys Cys Trp Ala Thr Thr Cys Cys Gln Pro Val Ser Val Gln Ser Pro
 50 55 60

Cys Cys Arg Pro Pro Cys Gly Gln Pro Thr Pro Cys Ser Thr Thr Cys
 65 70 75 80

Arg Thr Ser Ser Cys
 85

<210> 11
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

ES 2 534 206 T3

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

<210> 12
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

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

ES 2 534 206 T3

<210> 13
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

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

Gly Cys

<210> 14
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Asp Cys Cys Ala Ser Arg Gly Cys Ser Val Pro Thr Gly Pro Ala
1 5 10 15

ES 2 534 206 T3

Thr Thr Ile Cys Ser Ser Asp Lys Ser Cys Arg Cys Gly Val Cys Leu
 20 25 30

Pro Ser Thr Cys Pro His Thr Val Trp Leu Leu Glu Pro Thr Cys Cys
 35 40 45

Asp Asn Cys Pro Pro Pro Cys His Ile Pro Gln Pro Cys Val Pro Thr
 50 55 60

Cys Phe Leu Leu Asn Ser Cys Gln Pro Thr Pro Gly Leu Glu Thr Leu
 65 70 75 80

Asn Leu Thr Thr Phe Thr Gln Pro Cys Cys Glu Pro Cys Leu Pro Arg
 85 90 95

Gly Cys

<210> 15
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

Met Val Asn Ser Cys Cys Gly Ser Val Cys Ser Asp Gln Gly Cys Gly
 1 5 10 15

Leu Glu Asn Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg
 20 25 30

Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro
 35 40 45

Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Ser Pro Ser
 50 55 60

Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys
 65 70 75 80

Cys Val Ser Ser Cys Phe Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys
 85 90 95

Gln Pro Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Gly Gln Thr Thr Cys Cys Arg
 100 105 110

Thr Thr Cys Tyr Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Thr Cys Cys Arg Pro
 115 120 125

Thr Cys Ser Ser Gly Ser Cys Cys
 130 135

ES 2 534 206 T3

<210> 16
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

<210> 17
<211> 166
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

ES 2 534 206 T3

Met Val Asn Ser Cys Cys Gly Ser Val Cys Ser Asp Gln Gly Cys Gly
 1 5 10 15

Leu Glu Asn Cys Cys Arg Pro Ser Tyr Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg
 20 25 30

Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro
 35 40 45

Gln Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Cys His Pro Ser
 50 55 60

Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys
 65 70 75 80

Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys
 85 90 95

Arg Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln
 100 105 110

Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Cys Pro Ser Tyr Cys Val Ser
 115 120 125

Ser Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr
 130 135 140

Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Arg Cys Tyr Arg Pro His Cys
 145 150 155 160

Gly Gln Ser Leu Cys Cys
 165

<210> 18
 <211> 186
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

ES 2 534 206 T3

Met Val Ser Ser Cys Cys Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Ser Cys Gly
 1 5 10 15

Leu Glu Asn Cys Cys Cys Pro Ser Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg
 20 25 30

Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Lys Pro Gln Cys Cys Gln Ser
 35 40 45

Val Cys Tyr Gln Pro Thr Cys Cys His Pro Ser Cys Cys Ile Ser Ser
 50 55 60

Cys Cys Arg Pro Tyr Cys Cys Glu Ser Ser Cys Cys Arg Pro Cys Cys
 65 70 75 80

Cys Arg Pro Ser Cys Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Cys
 85 90 95

Arg Thr Thr Cys Cys Cys Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg
 100 105 110

Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Pro
 115 120 125

Ser Tyr Cys Ile Ser Ser Cys Cys His Pro Ser Cys Cys Glu Ser Ser
 130 135 140

Cys Cys Arg Pro Cys Cys Cys Val Arg Pro Val Cys Gly Arg Val Ser
 145 150 155 160

Cys His Thr Thr Cys Tyr Arg Pro Thr Cys Val Ile Ser Thr Cys Pro
 165 170 175

Arg Pro Leu Cys Cys Ala Ser Ser Cys Cys
 180 185

<210> 19
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19

ES 2 534 206 T3

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

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

<400> 20

Met Val Ser Ser Cys Cys Gly Ser Val Cys Ser Asp Gln Gly Cys Gly
 1 5 10 15
 Gln Val Leu Cys Gln Glu Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Gln Thr
 20 25 30
 Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Tyr Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser
 35 40 45
 Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys
 50 55 60
 Cys Arg Pro Ser Cys Cys Glu Thr Thr Cys Cys His Pro Arg Cys Cys
 65 70 75 80

ES 2 534 206 T3

Ile Ser Ser Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Met Ser Ser Cys Cys Lys
85 90 95

Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys His Pro
100 105 110

Ser Cys Cys Ile Ser Ser Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Arg
115 120 125

Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys
130 135 140

Cys Arg Pro Ser Cys Cys Ile Ser Ser Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys
145 150 155 160

Glu Ser Ser Cys Cys Arg Pro Cys Cys Cys Arg Pro Cys Cys Cys Leu
165 170 175

Arg Pro Val Cys Gly Arg Val Ser Cys His Thr Thr Cys Tyr Arg Pro
180 185 190

Thr Cys Val Ile Ser Thr Cys Pro Arg Pro Leu Cys Cys Ala Ser Ser
195 200 205

Cys Cys
210

<210> 21

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

ES 2 534 206 T3

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

Cys Cys

- <210> 22
- <211> 191
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 22

ES 2 534 206 T3

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

<210> 23
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

ES 2 534 206 T3

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

<210> 24
 <211> 201
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24

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

ES 2 534 206 T3

Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro
115 120 125

Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Pro Ser
130 135 140

Cys Cys Ile Ser Ser Ser Cys Cys Pro Ser Cys Cys Glu Ser Ser Cys
145 150 155 160

Cys Arg Pro Cys Cys Cys Leu Arg Pro Val Cys Gly Arg Val Ser Cys
165 170 175

His Thr Thr Cys Tyr Arg Pro Thr Cys Val Ile Ser Thr Cys Pro Arg
180 185 190

Pro Leu Cys Cys Ala Ser Ser Cys Cys
195 200

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Val Asn Ser Cys Cys Gly Ser Val Cys Ser Asp Gln Gly Cys Gly
1 5 10 15

Leu Glu Asn Cys Cys Arg Pro Ser Tyr Cys Gln Thr Thr Cys Cys Arg
20 25 30

Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Arg Pro
35 40 45

Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Cys Pro Ser
50 55 60

Tyr Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Thr Thr Arg
65 70 75 80

Cys Arg Thr Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Arg Cys Tyr
85 90 95

Arg Pro His Cys Gly Gln Ser Leu Cys Cys
100 105

<210> 26
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

ES 2 534 206 T3

Met Val Asn Ser Cys Cys Gly Ser Val Cys Ser His Gln Gly Cys Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Cys Gln Glu Thr Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys Glu Thr
20 25 30

Thr Cys Cys Arg Thr Thr Tyr Cys Arg Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser
35 40 45

Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val Cys Cys Gln Pro Thr Cys
50 55 60

Cys Arg Pro Arg Cys Cys Ile Ser Ser Cys Cys Arg Pro Ser Cys Cys
65 70 75 80

Val Ser Ser Cys Cys Lys Pro Gln Cys Cys Gln Ser Met Cys Cys Gln
85 90 95

Pro Thr Cys Cys Arg Pro Arg Cys Cys Ile Ser Ser Cys Cys Arg Pro
100 105 110

Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Arg Pro Gln Cys Cys Gln Ser Val
115 120 125

Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys His Pro Ser Cys Ser Ile Ser Ser Cys
130 135 140

Cys Arg Pro Ser Cys Cys Glu Ser Ser Cys Cys Arg Pro Cys Cys Cys
145 150 155 160

Leu Arg Pro Val Cys Gly Gly Val Ser Cys His Thr Thr Cys Tyr Arg
165 170 175

Pro Thr Cys Val Ile Ser Ser Cys Pro Arg Pro Leu Cys Cys Ala Ser
180 185 190

Ser Cys Cys
195

<210> 27
<211> 193
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 27

ES 2 534 206 T3

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

Cys

- <210> 28
- <211> 278
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 28

ES 2 534 206 T3

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gly
1 5 10 15
Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly
20 25 30
Ser Gly Cys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys
35 40 45
Cys Lys Pro Val Cys Cys Arg Val Pro Thr Cys Ser Cys Ser Ser Cys
50 55 60
Gly Lys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly
65 70 75 80

ES 2 534 206 T3

Ser Cys Gly Gly Cys Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys
85 90 95

Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
100 105 110

Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser
115 120 125

Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Cys Lys Pro Met Cys Cys Cys Val
130 135 140

Pro Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
145 150 155 160

Gly Cys Ser Lys Gly Ala Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly
165 170 175

Cys Gly Ser Cys Gly Gly Cys Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly
180 185 190

Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys
195 200 205

Gly Val Pro Val Cys Cys Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Ser Cys Ala
210 215 220

Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Ser Gln Cys Ser Cys Cys
225 230 235 240

Lys Pro Cys Cys Cys Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser
245 250 255

Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Ser Gln Ser Ser Cys Cys Val Pro Val
260 265 270

Cys Cys Gln Cys Lys Ile
275

<210> 29
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 29

ES 2 534 206 T3

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

Ile

<210> 30
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

ES 2 534 206 T3

Met Gly Cys Ser Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gly
1 5 10 15

Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Cys Gly
20 25 30

Ser Gly Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Cys
35 40 45

Val Pro Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys
50 55 60

Gly Val Cys Gly Ser Cys Gly Gly Cys Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
65 70 75 80

Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys
85 90 95

Cys Ser Ser Ser Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Val Cys Gly
100 105 110

Phe Arg Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Cys Ser Gln
115 120 125

Cys Ser Cys Tyr Lys Pro Cys Cys Cys Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser
130 135 140

Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Ser Cys Ser Gln Ser Ser Cys
145 150 155 160

Cys Lys Pro Cys Cys Ser Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys
165 170 175

Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro
180 185 190

Cys Cys Ser Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys Ser Ser Gly
195 200 205

Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Ser Ser
210 215 220

Gln Ser Ser Cys Cys Val Pro Ile Cys Cys Gln Cys Lys Ile
225 230 235

<210> 31
<211> 288
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

ES 2 534 206 T3

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly
1 5 10 15
Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly
20 25 30
Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Ser
35 40 45
Cys Cys Val Pro Ile Cys Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Cys Val Pro
50 55 60
Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly
65 70 75 80
Tyr Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Val Ser Cys Gly Gly
85 90 95

ES 2 534 206 T3

Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly
 100 105 110

Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys
 115 120 125

Gly Gly Cys Val Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
 130 135 140

Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Val Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly
 145 150 155 160

Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly
 165 170 175

Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly
 180 185 190

Ser Cys Gly Cys Ser Gln Cys Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys Ser
 195 200 205

Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys
 210 215 220

Cys Ser Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys
 225 230 235 240

Lys Pro Tyr Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Ser Ser
 245 250 255

Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Asn Pro Cys
 260 265 270

Cys Ser Gln Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Gln Cys Lys Ile
 275 280 285

<210> 32
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly
 1 5 10 15

Leu Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Arg Gly
 20 25 30

Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly
 35 40 45

ES 2 534 206 T3

cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser
50 55 60

Gly Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Cys Lys Pro Met Cys Cys Cys Val
65 70 75 80

Pro Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys
85 90 95

Gly Gly Ser Lys Arg Gly Cys Val Ser Cys Gly Val Ser Lys Gly Ala
100 105 110

Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly
115 120 125

Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly
130 135 140

Ser Tyr Gly Cys Ser Gln Cys Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys Ser
145 150 155 160

Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Tyr
165 170 175

Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Ser Cys Phe Ser Gly Cys
180 185 190

Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Tyr Lys Pro Cys Cys Cys Gln
195 200 205

Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Gln Cys Lys Ile
210 215 220

<210> 33
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

ES 2 534 206 T3

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly
1 5 10 15
Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Val Pro Ile
20 25 30
Cys Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Cys Val Pro Ala Cys Ser Cys Thr
35 40 45
Ser Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Cys Cys Gly Ser Cys Gly
50 55 60
Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys
65 70 75 80
Gly Ser Cys Gly Cys Ser Gln Cys Ser Cys Cys Lys Pro Cys Tyr Cys
85 90 95
Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro
100 105 110
Cys Cys Ser Gln Ala Ser Cys Cys Val Pro Ile Cys Cys Gln Cys Lys
115 120 125

Ile

- <210> 34
- <211> 165
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

- <400> 34

ES 2 534 206 T3

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

- <210> 35
- <211> 187
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 35

ES 2 534 206 T3

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

<210> 36
<211> 169
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gly
1 5 10 15

ES 2 534 206 T3

Cys Asp Ser Ser Cys Gly Ser Cys Gly Ser Gly Cys Arg Gly Cys Gly
20 25 30

Pro Ser Cys Cys Ala Pro Val Tyr Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Cys
35 40 45

Val Pro Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys Gly Lys Arg Gly Cys Gly Ser
50 55 60

Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Cys Ser Gln Cys
65 70 75 80

Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys
85 90 95

Cys Gln Cys Ser Cys Cys Lys Pro Tyr Cys Ser Gln Cys Ser Cys Cys
100 105 110

Lys Pro Cys Cys Ser Ser Ser Gly Arg Gly Ser Ser Cys Cys Gln Ser
115 120 125

Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Ser Ser Ser Gly Cys Gly Ser Ser Cys
130 135 140

Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Ser Gln Ser Arg Cys Cys
145 150 155 160

Val Pro Val Cys Tyr Gln Cys Lys Ile
165

<210> 37
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

ES 2 534 206 T3

Met Gly Cys Cys Gly Cys Ser Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly
1 5 10 15

Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Gly Cys Gly Gly Tyr Gly
20 25 30

Ser Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys
35 40 45

Cys Lys Pro Val Cys Cys Cys Val Pro Ala Cys Ser Cys Ser Ser Cys
50 55 60

Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Asp Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser
65 70 75 80

Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser
85 90 95

Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly
100 105 110

Gly Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly
115 120 125

Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Cys Gly Cys Ser Gln Cys Asn Cys
130 135 140

Cys Lys Pro Cys Cys Cys Ser Ser Gly Cys Gly Ser Cys Cys Gln Ser
145 150 155 160

Ser Cys Cys Asn Pro Cys Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Val Pro Val
165 170 175

Cys Cys Gln Ser Ser Cys Cys Lys Pro Cys Cys Cys Gln Ser Ser Cys
180 185 190

Cys Val Pro Val Cys Cys Gln Cys Lys Ile
195 200

<210> 38
<211> 156
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

ES 2 534 206 T3

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

<210> 39
<211> 87
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

ES 2 534 206 T3

Met Thr Arg Tyr Phe Cys Cys Gly Ser Tyr Phe Pro Gly Tyr Pro Ile
1 5 10 15
Tyr Gly Thr Asn Phe His Gly Thr Phe Arg Ala Thr Pro Leu Asn Cys
20 25 30
Val Val Pro Leu Gly Ser Pro Leu Asn Tyr Gly Cys Gly Cys Asn Gly
35 40 45
Tyr Ser Ser Leu Gly Tyr Ser Phe Gly Gly Ser Asn Ile Asn Asn Leu
50 55 60
Gly Gly Cys Tyr Gly Gly Ser Phe Tyr Arg Pro Trp Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Gly Phe Gly Tyr Ser Thr Tyr
85

<210> 40
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40

Met Leu Cys Asp Asn Phe Pro Gly Ala Val Phe Pro Gly Cys Tyr Trp
1 5 10 15
Gly Ser Tyr Gly Tyr Pro Leu Gly Tyr Ser Val Gly Cys Gly Tyr Gly
20 25 30
Ser Thr Tyr Ser Pro Val Gly Tyr Gly Phe Gly Tyr Gly Tyr Asn Gly
35 40 45
Cys Gly Ala Phe Gly Tyr Arg Arg Tyr Ser Pro Phe Ala Leu Tyr
50 55 60

<210> 41
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

ES 2 534 206 T3

Met Thr His Cys Cys Ser Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Trp Lys Pro Thr Thr Val Thr Thr Cys
 20 25 30

Ser Ser Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ala Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys
 35 40 45

Gln Pro Cys Cys Arg Pro Thr Ser Cys Gln Asn Thr Cys Cys Arg Thr
 50 55 60

Thr Cys Cys Gln Pro Thr Cys Val Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys
 65 70 75 80

Cys Ser Thr Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Gly Ser Ser Cys Cys
 85 90 95

Gly Gln Thr Ser Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gln Ser Ser Ser Cys Ala
 100 105 110

Pro Val Tyr Cys Arg Arg Thr Cys Tyr Tyr Pro Thr Thr Val Cys Leu
 115 120 125

Pro Gly Cys Leu Asn Gln Ser Cys Gly Ser Asn Cys Cys Gln Pro Cys
 130 135 140

Cys Arg Pro Ala Cys Cys Glu Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Phe
 145 150 155 160

Gln Pro Thr Cys Val Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys
 165 170

<210> 42
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Met Thr His Cys Cys Ser Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Trp Gln Pro Thr Thr Val Thr Thr Cys Ser Ser Thr Pro Cys
 20 25 30

Cys Gln Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Gln Pro Cys Cys His
 35 40 45

Pro Thr Cys Cys Gln Asn Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Cys Gln Pro
 50 55 60

ES 2 534 206 T3

Ile Cys Val Thr Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Ser Thr Pro Cys
 65 70 75 80
 Cys Gln Pro Thr Cys Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gln Ser Ser Ser Cys
 85 90 95
 Ala Pro Val Tyr Cys Arg Arg Thr Cys Tyr His Pro Thr Ser Val Cys
 100 105 110
 Leu Pro Gly Cys Leu Asn Gln Ser Cys Gly Ser Asn Cys Cys Gln Pro
 115 120 125
 Cys Cys Arg Pro Ala Cys Cys Glu Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys
 130 135 140
 Phe Gln Pro Thr Cys Val Tyr Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys
 145 150 155

<210> 43
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 43

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

ES 2 534 206 T3

Val Tyr Ser Cys Cys Gln Pro Phe Cys Cys
 145 150

<210> 44
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44

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

<210> 45
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 45

ES 2 534 206 T3

Met Thr His Cys Cys Ser Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Trp Lys Pro Thr Thr Val Thr Thr Cys Ser Ser Thr Pro Cys
 20 25 30

Cys Gln Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys Gln Pro Cys Cys Arg
 35 40 45

Pro Thr Cys Cys Gln Asn Thr Cys Cys Gln Pro Ile Cys Val Thr Ser
 50 55 60

Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Ser Thr Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys
 65 70 75 80

Cys Gly Gln Thr Ser Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gln Ser Ser Ser Cys
 85 90 95

Ala Pro Val Tyr Cys Arg Arg Thr Cys Tyr His Pro Thr Thr Val Cys
 100 105 110

Leu Pro Gly Cys Leu Asn Gln Ser Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro
 115 120 125

Cys Cys Arg Pro Ala Cys Cys Glu Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys
 130 135 140

Phe Gln Pro Thr Cys Val Tyr Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys
 145 150 155

<210> 46
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 46

ES 2 534 206 T3

Met Thr His Cys Cys Ser Pro Cys Cys Gln Pro Thr Cys Cys Arg Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Trp Lys Pro Thr Thr Val Thr Cys
 20 25 30

Ser Ser Thr Pro Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys Val Ser Ser Cys Cys
 35 40 45

Gln Pro Cys Cys Arg Pro Ala Cys Cys Gln Asn Thr Cys Cys Arg Thr
 50 55 60

Thr Cys Cys Gln Pro Thr Cys Leu Ser Ser Cys Cys Gly Gln Thr Ser
 65 70 75 80

Cys Gly Ser Ser Cys Gly Gln Ser Ser Ser Cys Ala Pro Val Tyr Cys
 85 90 95

Arg Arg Thr Cys Tyr Tyr Pro Thr Thr Val Cys Leu Pro Gly Cys Leu
 100 105 110

Asn Gln Ser Cys Gly Ser Ser Cys Cys Gln Pro Cys Cys Arg Pro Ala
 115 120 125

Cys Cys Glu Thr Thr Cys Cys Arg Thr Thr Cys Phe Gln Pro Thr Cys
 130 135 140

Val Ser Ser Cys Cys Gln Pro Ser Cys Cys
 145 150

<210> 47
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47

ES 2 534 206 T3

Met Ala Ala Ser Thr Met Ser Val Cys Ser Ser Ala Cys Ser Asp Ser
1 5 10 15

Trp Gln Val Asp Ala Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro His Cys Cys
20 25 30

Ala Leu Ser Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu Thr Leu Val Cys Thr
35 40 45

Pro Val Ser Arg Val Ser Ser Pro Cys Cys Gln Ala Ala Cys Glu Pro
50 55 60

Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys
65 70 75 80

Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln
85 90 95

Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Leu Pro
100 105 110

Thr Cys Ser Lys Asp Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln
115 120 125

Pro Thr Cys Cys Ala Ser Ser Ser Ser Gln Gln Ser Cys Cys Val Pro
130 135 140

Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Tyr Val Pro Thr Cys Ser Glu Asp Ser
145 150 155 160

Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys His Pro Ala Cys Cys Thr Ser
165 170 175

Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Arg Cys Lys Pro Val
180 185 190

Cys Cys Lys Pro Ile Cys Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Ala Ser Thr
195 200 205

Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Thr Ser
210 215 220

Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val Cys
225 230 235 240

Arg Pro Ala Cys Cys Met Pro Val Ser Ser Cys Cys Ala Pro Ala Ser
245 250 255

ES 2 534 206 T3

Ser Cys Gln Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ala Ser Cys Val Ser Leu Leu
 260 265 270

Cys Arg Pro Ala Cys Ser Arg Pro Ala Cys
 275 280

<210> 48
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48

Met Ala Ala Ser Thr Met Ser Ile Cys Ser Ser Ala Cys Thr Asn Ser
 1 5 10 15

Trp Gln Val Asp Asp Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Leu Pro Cys Gly
 20 25 30

Thr Pro Ser Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu Thr Leu Val Cys Thr
 35 40 45

Pro Val Ser Cys Val Ser Ser Pro Cys Cys Gln Ala Ala Cys Glu Pro
 50 55 60

Ser Ala Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys
 65 70 75 80

Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln
 85 90 95

Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Pro
 100 105 110

Val Cys Cys Gly Ala Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro
 115 120 125

Ala Cys Cys Ala Ser Ser Ser Cys Gln Gln Ser Cys Arg Val Pro Val
 130 135 140

Cys Cys Lys Ala Val Cys Cys Val Pro Thr Cys Ser Glu Ser Ser Ser
 145 150 155 160

Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser
 165 170 175

Pro Cys Gln Gln Ser Cys Cys Val Ser Val Cys Cys Lys Pro Val Cys
 180 185 190

Cys Lys Ser Ile Cys Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Ala Ser Ser Pro
 195 200 205

ES 2 534 206 T3

Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Cys
210 215 220

Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val Cys Ser
225 230 235 240

Arg Pro Ala Ser Cys Ser Phe Ser Ser Gly Gln Lys Ser Ser Cys
245 250 255

<210> 49

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

ES 2 534 206 T3

Met Ala Thr Ser Thr Met Ser Val Cys Ser Ser Ala Tyr Ser Asp Ser
 1 5 10 15

Trp Gln Val Asp Ala Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Cys
 20 25 30

Ala Thr Ser Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu Thr Leu Val Cys Thr
 35 40 45

Pro Val Ser Cys Val Ser Ser Pro Cys Cys Gln Ala Ala Cys Glu Pro
 50 55 60

Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys
 65 70 75 80

Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln
 85 90 95

Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Pro
 100 105 110

Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Lys Pro Ile Cys Cys Val Pro Val
 115 120 125

Cys Ser Gly Ala Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Arg Gln Pro
 130 135 140

Ala Cys Cys Thr Thr Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu
 145 150 155 160

Leu Cys Arg Pro Val Cys Arg Ser Thr Cys Cys Val Pro Ile Pro Ser
 165 170 175

Cys Cys Ala Pro Ala Ser Thr Cys Gln Pro Ser Cys Cys Arg Pro Ala
 180 185 190

Ser Cys Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Thr Cys Ser Arg Leu Ser Ser

195 200 205

Ala Cys Cys Gly Leu Ser Ser Gly Gln Lys Ser Ser Cys
 210 215 220

<210> 50
 <211> 401
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 50

ES 2 534 206 T3

Met Ser Val Cys Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Ser Ser Arg Val Cys Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Cys Asp Ser Cys Ser Asp Ser Trp Gln Val Asp Asp Cys
20 25 30

Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Cys Ala Pro Ser Cys Cys Ala
35 40 45

Pro Ala Pro Cys Leu Ser Leu Val Cys Thr Pro Val Ser Arg Val Ser
50 55 60

Ser Pro Cys Cys Pro Val Thr Cys Glu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly
65 70 75 80

Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln
85 90 95

Leu Ala Cys Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro
100 105 110

Val Cys Cys Lys Thr Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Pro Val
115 120 125

Cys Cys Gly Asp Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Ser Ala
130 135 140

Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Ile Cys
145 150 155 160

Cys Lys Pro Val Cys Ser Gly Ile Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser
165 170 175

Ser Cys Val Ser Cys Val Ser Ser Pro Cys Cys Gln Ala Val Cys Glu
180 185 190

Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Ile Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys
195 200 205

Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Ser Cys
210 215 220

ES 2 534 206 T3

Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Thr Val Cys Cys Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Cys Ser Glu Asp Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys
 245 250 255
 Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val
 260 265 270
 Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Gly Ser Val Pro
 275 280 285
 Ile Cys Ser Gly Ala Ser Ser Leu Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln
 290 295 300
 Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Gln Ser Gln Gln Gly Cys Cys Val Pro
 305 310 315
 Val Cys Cys Lys Pro Val Ser Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Ala Ser
 325 330 335
 Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Thr
 340 345 350
 Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val
 355 360 365
 Cys Arg Pro Ala Cys Cys Val Pro Val Pro Ser Cys Cys Ala Pro Thr
 370 375 380
 Ser Ser Cys Gln Pro Ser Cys Cys Arg Pro Ala Ser Cys Val Ser Leu
 385 390 395 400

Leu

- <210> 51
- <211> 271
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 51

Met Ala Ala Cys Thr Met Ser Val Cys Ser Ser Ala Cys Ser Asp Ser
 1 5 10 15
 Trp Arg Val Asp Asp Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Gly
 20 25 30
 Thr Ala Pro Cys Leu Thr Leu Val Cys Thr Pro Val Ser Cys Val Ser
 35 40 45

ES 2 534 206 T3

Ser Pro Cys Cys Gln Ala Ala Cys Glu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly
50 55 60

Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys Gln Pro Ala Cys Cys Ala
65 70 75 80

Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro
85 90 95

Val Cys Cys Leu Pro Thr Cys Ser Lys Asp Ser Ser Ser Cys Cys Gln
100 105 110

Gln Ser Ser Cys Gln Pro Thr Cys Cys Ala Ser Ser Ser Cys Gln Gln
115 120 125

Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Pro Thr
130 135 140

Cys Ser Glu Asp Ser Ser Ser Cys Cys Gln His Ser Ser Cys Gln Pro
145 150 155 160

Thr Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ser Cys Tyr Val Pro Val
165 170 175

Cys Cys Lys Pro Val Cys Phe Lys Pro Ile Cys Cys Val Pro Val Cys
180 185 190

Ser Gly Ala Ser Thr Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala
195 200 205

Cys Cys Thr Thr Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu
210 215 220

Cys Arg Pro Ile Cys Arg Pro Ala Cys Cys Val Pro Ile Ser Ser Cys
225 230 235 240

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

Cys Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Ala Cys Ser Arg Leu Ala Cys
260 265 270

<210> 52
<211> 365
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

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

ES 2 534 206 T3

Ser Arg Val Cys₂₀ Leu Pro Gly Ser Cys₂₅ Asp Ser Cys Ser Asp₃₀ Ser Trp
 Gln Val Asp₃₅ Asp Cys Pro Glu Ser₄₀ Cys Cys Glu Pro₄₅ Pro Cys Cys Ala
 Pro Ala₅₀ Pro Cys Leu Ser Leu₅₅ Val Cys Thr Pro Val₆₀ Ser Arg Val Ser
 Ser Pro Cys Cys Pro Val₇₀ Thr Cys Glu Pro₇₅ Ser Pro Cys Gln Ser Gly₈₀
 Cys Thr Ser Ser Cys₈₅ Thr Pro Ser Cys Cys₉₀ Gln Gln Ser Ser Cys₉₅ Gln
 Leu Ala Cys Cys₁₀₀ Ala Ser Ser Pro Cys₁₀₅ Gln Gln Ala Cys Cys₁₁₀ Val Pro
 Val Cys Cys₁₁₅ Lys Thr Val Cys Cys₁₂₀ Lys Pro Val Cys Cys₁₂₅ Val Ser Val
 Cys Cys₁₃₀ Gly Asp Ser Ser Cys₁₃₅ Cys Gln Gln Ser Ser₁₄₀ Cys Gln Ser Ala
 Cys Cys₁₄₅ Thr Ser Ser Pro₁₅₀ Cys Gln Gln Ala Cys₁₅₅ Cys Val Pro Val Cys₁₆₀
 Cys Lys Pro Val Cys₁₆₅ Ser Gly Ile Ser Ser₁₇₀ Ser Cys Cys Gln Gln Ser₁₇₅
 Ser Cys Val Ser₁₈₀ Cys Val Ser Ser Pro₁₈₅ Cys Cys Gln Ala Val₁₉₀ Cys Glu
 Pro Ser Pro₁₉₅ Cys Gln Ser Gly Cys₂₀₀ Thr Ser Ser Cys Thr₂₀₅ Pro Ser Cys
 Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Thr Cys Cys Thr₂₂₀ Ser Ser Pro Cys
 Gln Gln Ala Cys Cys Val₂₃₀ Pro Val Cys Cys Val₂₃₅ Pro Val Cys Cys Val₂₄₀
 Pro Thr Cys Ser Glu₂₄₅ Asp Ser Ser Ser Cys₂₅₀ Cys Gln Gln Ser Ser Cys₂₅₅
 Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro₂₆₅ Cys Gln His Ala Cys₂₇₀ Cys Val
 Pro Val Cys₂₇₅ Ser Gly Ala Ser Thr Ser Cys Cys Gln Gln₂₈₅ Ser Ser Cys

ES 2 534 206 T3

Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val
290 295 300

Ser Leu Leu Cys His Pro Val Cys Lys Ser Thr Cys Cys Val Pro Val
305 310 315 320

Pro Ser Cys Gly Ala Ser Ala Ser Ser Cys Gln Pro Ser Cys Cys Arg
325 330 335

Thr Ala Ser Cys Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Met Cys Ser Arg Pro
340 345 350

Ala Cys Tyr Ser Leu Cys Ser Gly Gln Lys Ser Ser Cys
355 360 365

<210> 53

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

ES 2 534 206 T3

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

Ser Arg Val Cys Leu Pro Gly Ser Cys Asp Ser Cys Ser Asp Ser Trp
 20 25 30

Gln Val Asp Asp Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Cys Ala
 35 40 45

Pro Ser Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu Ser Leu Val Cys Thr Pro
 50 55 60

Val Ser Arg Val Ser Ser Pro Cys Cys Pro Val Thr Cys Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Pro Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys Gln
 85 90 95

Gln Ser Ser Cys Gln Leu Ala Cys Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Gln
 100 105 110

Ala Cys Cys Met Pro Val Cys Cys Lys Thr Val Cys Cys Lys Pro Val
 115 120 125

Tyr Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Asp Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser
 130 135 140

Ser Cys Gln Ser Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys
 145 150 155 160

Cys Val Pro Ile Cys Cys Lys Pro Val Cys Ser Gly Ile Ser Ser Ser

ES 2 534 206 T3

165 170 175
 Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Val Ser Cys Val Ser Ser Pro Cys Cys
 180 185 190
 Gln Ala Val Cys Glu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Ile Ser Ser
 195 200 205
 Cys Thr Pro Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys
 210 215 220
 Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Cys Cys Val Pro Thr Cys Ser Asp Asp Ser Gly Ser Cys Cys
 245 250 255
 Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Gln Ser Gln Gln Gly Cys Cys Val
 260 265 270
 Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Ala
 275 280 285
 Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr
 290 295 300
 Thr Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro
 305 310 315
 Val Cys Arg Pro Thr Cys Cys Val Pro Val Pro Ser Cys Cys Ala Pro
 325 330 335
 Thr Ser Ser Cys Gln Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ala Ser Cys Val Ser
 340 345 350
 Leu Leu Cys Arg Pro Ala Cys Ser Arg Pro Ala Cys Cys Gly Pro Thr
 355 360 365
 Ser Thr Gln Lys Ser Ser Cys
 370 375

<210> 54
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54

ES 2 534 206 T3

Met Ala Asp Ala Cys Cys Thr Arg Thr Tyr Val Ile Ala Ala Ser Thr
1 5 10 15

Met Ser Val Cys Ser Ser Asp Val Gly His Val Ser Arg Val Ser Ser
20 25 30

Pro Ser Thr Cys Thr Gly Ser Ser Trp Gln Val Asp Asn Cys Gln Glu
35 40 45

Ser Cys Cys Glu Pro Arg Ser Cys Ala Ser Ser Cys Cys Thr Pro Ser
50 55 60

Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu Ala Leu Val Cys Ala Pro Val Ser
65 70 75 80

Cys Glu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Thr Asp Ser Cys Thr Pro
85 90 95

Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser
100 105 110

Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Ser Asn Cys
115 120 125

Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Ser Ile Cys Ser Gly Ala Ser Ser Pro
130 135 140

Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Ser Ala Cys Cys Thr Phe Ser Pro
145 150 155 160

Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Ile Cys Cys Lys Pro Ile Cys Cys
165 170 175

Val Pro Val Cys Ser Gly Ala Ser Ser Leu Cys Cys Gln Lys Ser Ser
180 185 190

Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Thr Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser
195 200 205

Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val Cys Arg Pro Ala Cys Cys Val Pro
210 215 220

Val Pro Ser Cys Cys Val Pro Ala Ser Ser Cys Gln Pro Ser Cys Cys
225 230 235 240

His Pro Ala Ser Cys Leu Ser Phe Leu Cys Arg Pro Ala Cys Ser Arg
245 250 255

Leu Ala Cys

<210> 55

<211> 292
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

ES 2 534 206 T3

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

ES 2 534 206 T3

Arg Pro Val Cys Ser Arg Pro Ala Cys Tyr Ser Phe Ser Ser Gly Gln
 275 280 285

Lys Ser Ser Cys
 290

<210> 56
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56

Met Ala Ala Ser Thr Met Ser Ile Cys Ser Ser Ala Cys Thr Asp Ser
 1 5 10 15

Trp Arg Val Val Asp Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Cys Cys Cys
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ser Leu Thr Leu Val Cys Thr Pro Val Ser Cys Val
 35 40 45

Ser Ser Pro Cys Cys Gln Thr Ala Cys Glu Pro Ser Ala Cys Gln Ser
 50 55 60

Gly Tyr Thr Ser Ser Cys Thr Thr Pro Cys Tyr Gln Gln Ser Ser Cys
 65 70 75 80

Gln Pro Asp Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val
 85 90 95

Pro Val Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Val Pro Val Cys Asn Lys Pro
 100 105 110

Val Cys Phe Val Pro Thr Cys Ser Glu Ser Ser Pro Ser Cys Cys Gln
 115 120 125

Gln Ser Ser Cys Gln Pro Thr Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln Gln
 130 135 140

Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Ser Lys Ser Val Cys Tyr Val Pro Val
 145 150 155 160

Cys Ser Gly Ala Ser Thr Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro
 165 170 175

Ala Cys Cys Thr Ala Ser Cys Cys Arg Pro Ser Ser Ser Val Ser Leu
 180 185 190

Leu Cys His Pro Val Cys Lys Ser Thr Cys Cys Val Pro Val Pro Ser
 195 200 205

ES 2 534 206 T3

cys Gly Ala Ser Ala Ser Ser Cys Gln Pro Ser Cys Cys Arg Thr Ala
210 215 220

ser Cys Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val Cys Ser Arg Pro Ala Cys
225 230 235 240

Tyr ser Leu Cys Ser Gly Gln Lys ser Ser Cys
245 250

<210> 57
<211> 298
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

ES 2 534 206 T3

Met Ala Ala Ser Thr Met Ser Val Cys Ser Ser Ala Tyr Ser Asp Ser
 1 5 10 15

Trp Gln Val Asp Asp Cys Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Ser
 20 25 30

Ala Pro Ser Cys Cys Ala Pro Ala Pro Ser Leu Ser Leu Val Cys Thr
 35 40 45

Pro Val Ser Cys Val Ser Ser Pro Cys Cys Gln Ala Ala Cys Glu Pro
 50 55 60

Ser Ala Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys Thr Pro Ser Cys Cys
 65 70 75 80

Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Ser Ser Pro Cys Gln
 85 90 95

Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Thr Val Cys Cys Lys Pro
 100 105 110

Val Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Gly Ala Ala Ser Ser Cys Cys Arg
 115 120 125

Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Ala Ser Ser Ser Cys Gln Pro
 130 135 140

Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Val Ser Thr
 145 150 155 160

Cys Ser Glu Asp Ser Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro
 165 170 175

Ala Cys Cys Thr Ser Ser Ser Tyr Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val
 180 185 190

Cys Cys Lys Thr Val Tyr Cys Lys Pro Ile Cys Cys Val Pro Val Cys

ES 2 534 206 T3

	195		200		205														
Ser	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Arg	Cys	Gln	Gln	Pro	Ser	Cys	Gln	Pro	Ala				
	210					215					220								
Cys	Cys	Thr	Thr	Ser	Cys	Cys	Arg	Pro	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Leu	Leu				
	225				230					235									
Cys	His	Pro	Val	Cys	Arg	Ser	Thr	Cys	Cys	Val	Pro	Val	Ser	Ser	Cys				
				245					250						255				
Cys	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Cys	Gln	Ser	Ser	Cys	Cys	Cys	Pro	Ala	Ser				
			260					265					270						
Cys	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Arg	Pro	Ala	Ser	Ser	Arg	Leu	Ala	Cys	Tyr				
		275					280					285							
Ser	Leu	Cys	Ser	Gly	Lys	Lys	Ser	Ser	Cys										
	290					295													

<210> 58
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 58

ES 2 534 206 T3

Met Ser Val Cys Ser Ser Asp Leu Ser Tyr Gly Ser Arg Val Cys Leu
 1 5 10 15

Pro Gly Ser Cys Asp Ser Cys Ser Asp Ser Trp Gln Val Asp Asp Cys
 20 25 30

Pro Glu Ser Cys Cys Glu Pro Pro Cys Cys Ala Pro Ala Pro Cys Leu
 35 40 45

Ser Leu Val Cys Thr Pro Val Ser Arg Val Ser Ser Pro Cys Cys Arg
 50 55 60

Val Thr Cys Glu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Cys Thr Ser Ser Cys
 65 70 75 80

Thr Pro Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr
 85 90 95

Ser Ser Pro Cys Gln Gln Ala Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Thr
 100 105 110

Val Cys Cys Lys Pro Val Cys Cys Met Pro Val Cys Cys Gly Pro Ser
 115 120 125

Ser Ser Cys Cys Gln Gln Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Ile Ser
 130 135 140

Ser Pro Cys Gln Gln Ser Cys Cys Val Pro Val Cys Cys Lys Pro Ile
 145 150 155 160

Cys Cys Val Pro Val Cys Ser Gly Ala Ser Ser Leu Cys Cys Gln Gln
 165 170 175

Ser Ser Cys Gln Pro Ala Cys Cys Thr Thr Ser Cys Cys Arg Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Val Ser Leu Leu Cys Arg Pro Val Cys Arg Pro Ala Arg Arg
 195 200 205

Val Pro Val Pro Ser Cys Cys Val Pro Thr Ser Ser Cys Gln Pro Ser
 210 215 220

Cys Gly Arg Leu Ala Ser Cys Gly Ser Leu Leu Cys Arg Pro Thr Cys
 225 230 235 240

Ser Arg Leu Ala Cys
 245

<210> 59
 <211> 163
 <212> PRT

ES 2 534 206 T3

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

<210> 60

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

ES 2 534 206 T3

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

<210> 61
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Met Cys His Thr Ser Cys Ser Ser Gly Cys Gln Pro Ala Cys Cys Ala
1 5 10 15
Pro Ser Pro Cys Gln Pro Ala Cys Cys Val Pro Ser Ser Cys Gln Ala
20 25 30
Ser Cys Cys Val Pro Val Gly Cys Gln Ser Ser Val Cys Val Pro Val
35 40 45
Ser Phe Lys Pro Ala Val Cys Leu Pro Val Ser Cys Gln Ser Ser Val
50 55 60
Cys Val Pro Met Ser Phe Lys Ser Ala Val Cys Val Pro Val Ser Cys

ES 2 534 206 T3

65 70 75 80

Gln Ser Ser Val Cys Val Pro Val Ser Cys Arg Pro Ile Val Cys Ala
85 90 95

Ala Pro Ser Cys Gln Ser Ser Leu Cys Val Pro Val Ser Cys Arg Pro
100 105 110

Val Val Tyr Ala Ala Pro Ser Cys Gln Ser Ser Gly Cys Cys Gln Pro
115 120 125

Ser Cys Thr Ser Val Leu Cys Arg Pro Ile Ser Tyr Ser Ile Ser Ser
130 135 140

Cys Cys
145

<210> 62
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62

Met Cys His Thr Ser Cys Ser Pro Ala Cys Gln Pro Thr Cys Cys Ile
1 5 10 15

Arg Ser Pro Cys Gln Ala Ser Cys Tyr Val Pro Val Ser Cys Gln Ser
20 25 30

Ser Val Cys Met Pro Val Ser Cys Thr Arg Ile Val Cys Val Ala Pro
35 40 45

Ser Cys Gln Pro Ser Val Cys Val Pro Val Ser Cys Arg Pro Ile Ile
50 55 60

Tyr Val Thr Pro Ser Cys Gln Ser Ser Gly Cys Cys Gln Pro Pro Cys
65 70 75 80

Thr Thr Ala Leu Cys Arg Pro Ile Ser Cys Ser Thr Pro Ser Cys Cys
85 90 95

<210> 63
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63

ES 2 534 206 T3

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

<210> 64
<211> 172
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

ES 2 534 206 T3

Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Gly Asn Phe Ser Ser Arg Ser Cys Gly
 1 5 10 15

Gly Tyr Leu His Tyr Pro Ala Ser Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Pro Ser
 20 25 30

Asn Gln Val Tyr Ser Thr Asp Leu Cys Ser Pro Ser Thr Cys Gln Leu
 35 40 45

Gly Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Cys Gln Gln Thr Cys Trp Glu Pro Thr
 50 55 60

Ser Cys Gln Thr Ser Tyr Val Glu Ser Ser Pro Cys Gln Thr Ser Cys
 65 70 75 80

Tyr Arg Pro Arg Thr Ser Leu Leu Cys Ser Pro Cys Gln Thr Thr Tyr
 85 90 95

Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gly Ser Ser Ser Cys Arg Ser Leu Gly Tyr
 100 105 110

Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Val Gly Cys Gly Ser Ser Gly Phe Arg
 115 120 125

Ser Leu Gly Tyr Gly Gly Cys Gly Phe Pro Ser Leu Gly Tyr Gly Val
 130 135 140

Gly Phe Cys Arg Pro Thr Tyr Leu Ala Ser Arg Ser Cys Gln Ser Ser
 145 150 155 160

Cys Tyr Arg Pro Thr Cys Gly Ser Gly Phe Tyr Tyr
 165 170

<210> 65
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 65

ES 2 534 206 T3

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

<210> 66
 <211> 88
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66

His Tyr Gly Ser Tyr Tyr Gly Gly Leu Gly Tyr Ser Cys Gly Gly Phe
 1 5 10 15
 Gly Gly Leu Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Cys Gly Ser Phe Cys Arg
 20 25 30
 Arg Gly Ser Gly Cys Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ser Gly Phe
 35 40 45
 Gly Ser Tyr Gly Tyr Gly Ser Gly Phe Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ser
 50 55 60
 Gly Phe Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Cys Arg Pro Ser Tyr Asn Gly
 65 70 75 80
 Gly Tyr Gly Phe Ser Gly Phe Tyr
 85

REIVINDICACIONES

- 5 1. Polipéptido modificado de la familia de las KAP, caracterizado por que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta y por que contiene al menos un aminoácido salificado y/o un aminoácido modificado por enlace covalente.
- 10 2. Polipéptido modificado según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho fragmento contiene de 3 a 60 aminoácidos, en particular de 3 a 20 aminoácidos y aún más preferiblemente de 3 a 10 aminoácidos.
- 15 3. Polipéptido modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que contiene del 1 al 100% de aminoácidos salificados y/o modificados por enlace covalente, preferentemente del 20 al 80% y aún más preferiblemente del 30 al 60% de aminoácidos salificados y/o modificados por enlace covalente con respecto al número total de aminoácidos salificables y/o modificables por enlace covalente de dicho polipéptido nativo.
- 20 4. Polipéptido modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dichos aminoácidos salificables y/o modificables por enlace covalente se seleccionan entre los aminoácidos lisina, histidina, arginina, aspartato, glutamato, cisteína, metionina, tirosina, treonina y serina.
- 25 5. Polipéptido modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se trata de un polipéptido catiónico.
- 30 6. Polipéptido modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se trata de un polipéptido aniónico.
- 35 7. Procedimiento de preparación de un polipéptido salificado de la familia de las KAP que comprende las etapas siguientes:
- se hace reaccionar, en una base acuosa u oleosa o emulsionada, (a) un polipéptido de la familia de las KAP que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y
 - (b) al menos un compuesto seleccionado entre un ácido o una base;
 - se ajusta la temperatura de 20°C a 40°C y el pH de 5 a 9; y
 - se continúa la reacción durante un periodo que va de 15 minutos a 3 horas.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el ácido se selecciona entre el ácido clorhídrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido behénico, el ácido 18-metil-eicosanoico, los ácidos α -hidroxi, los ácidos β -hidroxi y sus mezclas.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que la base se selecciona entre las bases minerales, las bases orgánicas, los derivados de guanidina, las aminas primarias, las aminas terciarias y sus mezclas.
- 50 10. Procedimiento de preparación de un polipéptido modificado por enlace covalente de la familia de las KAP mediante una reacción de sustitución o de acilación que comprende las etapas siguientes:
- se hace reaccionar, en una base acuosa u oleosa o emulsionada o en un medio sin disolvente, (a) un polipéptido de la familia de las KAP que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y (b) al menos un derivado de ácido carboxílico;
 - se ajusta la temperatura de 20°C a 180°C;
 - se continúa la reacción durante un periodo que va de 30 minutos a 8 horas.
- 55 11. Procedimiento de preparación de un polipéptido modificado por enlace covalente de la familia de las KAP mediante una reacción de oxidorreducción que comprende las etapas siguientes:
- se hace reaccionar, en una base acuosa u oleosa o emulsionada o en un medio sin disolvente, (a) un polipéptido de la familia de las KAP que posee la secuencia peptídica de nº de acceso SwissProt Q9BYS0 o un fragmento SPCCR de esta, y (b) al menos un derivado tiol;
 - se ajusta la temperatura de 20°C a 80°C;
 - se continúa la reacción durante un periodo que va de 30 minutos a 8 horas.
- 60 65 12. Utilización de al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en una composición cosmética que comprende un medio fisiológicamente aceptable.

- 5 13. Utilización de al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en una composición cosmética, como agente destinado a mantener y/o restaurar y/o mejorar el contenido proteico del sustrato queratínico.
- 10 14. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está destinado a conservar y/o restaurar y/o mejorar las propiedades físicas y/o mecánicas de los sustratos queratínicos.
- 15 15. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está destinado a mantener y/o restaurar y/o mejorar el estado de superficie de dichos sustratos queratínicos.
16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 25, caracterizada por que dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está destinado a mejorar la suavidad de las fibras queratínicas, y/o su flexibilidad y/o elasticidad y/o su resistencia a la ruptura, y/o su volumen y/o el mantenimiento del peinado, y/o su resistencia a los tratamientos químicos.
- 20 17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizada por que dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está presente en la composición en una cantidad que va del 0,001 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 15% y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 18. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable adecuado para una aplicación tópica sobre los sustratos queratínicos, al menos un polipéptido modificado de la familia de las KAP, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 30 19. Composición según la reivindicación 18, caracterizada por que dicho polipéptido modificado de la familia de las KAP está presente en la composición en una cantidad que va del 0,001 al 30% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 15% y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 35 20. Procedimiento cosmético que comprende el cuidado, el tratamiento, el fortalecimiento y/o la reparación de los sustratos queratínicos, caracterizado por que se aplica sobre la piel, el cabello, las pestañas o las uñas, una composición tal como se define en una de las reivindicaciones 18 o 19.
21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado por que la composición se aplica sobre unos sustratos queratínicos sensibilizados, en particular unas fibras queratínicas sensibilizadas.