

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 850**

51 Int. Cl.:

C07H 21/04 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2000** **E 10181794 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2404927**

54 Título: **Aislamiento de cinco genes novedosos que codifican nuevos melanomas de tipo receptor de Fc implicados en la patogénesis del linfoma/melanoma**

30 Prioridad:

29.11.1999 US 168151 P

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

19.10.2016

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN
THE CITY OF NEW YORK (100.0%)
West 116th Street and Broadway New York
New York 10027, US**

72 Inventor/es:

DALLA-FAVERA, RICCARDO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 586 850 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

Aislamiento de cinco genes novedosos que codifican nuevos melanomas de tipo receptor de Fc implicados en la patogénesis del linfoma/melanoma

5 La invención descrita en la presente memoria se realizó en el curso del trabajo bajo la Concesión NCI Núm. CA 44029 del Instituto Nacional del Cáncer. En consecuencia, el Gobierno de Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre esta invención.

A lo largo de toda esta solicitud, las diversas referencias se mencionan entre paréntesis.

Las citas bibliográficas completas para estas referencias se pueden encontrar al final de esta solicitud, antes de las reivindicaciones.

10 **Antecedentes de la invención**

Las anomalías del cromosoma Iq21 son comunes en las neoplasias malignas de células B, incluyendo el linfoma de células B y el mieloma, pero los genes elegidos como diana por estas aberraciones son en gran parte desconocidos. Mediante la clonación de los puntos de rotura de una translocación cromosómica t(1;14)(q21;q32) en una línea celular de mieloma, los autores de la presente invención han identificado dos nuevos genes, *IRTA1* e *IRTA2*, que codifican receptores de la superficie celular con homología con las familias de Receptores de Fc e Inhibidores. 15 Ambos genes se expresan normalmente en las células B maduras, pero con diferentes distribuciones en los órganos linfoides periféricos: *IRTA1* se expresa en células B de la zona marginal, mientras *IRTA2* también se expresa en centrocitos del centro germinal y en inmunoblastos. Como resultado de la translocación t(1;14), el péptido señal *IRTA1* se fusiona con el dominio C α de la Inmunoglobulina para producir una proteína de fusión *IRTA1*/Ca quimérica. En las líneas celulares de mieloma múltiple y de linfoma de Burkitt con anomalías en Iq21, la expresión de *IRTA2* está desregulada. Por lo tanto, *IRTA1* e *IRTA2* son inmunorreceptores novedosos con un papel potencialmente importante en el desarrollo de células B y la linfomagénesis. 20

El linfoma de células B no Hodgkin (LNH-B) y el mieloma múltiple (MM) representan un grupo heterogéneo de neoplasias malignas derivadas de células B maduras con fenotipos correspondientes a células del pre-Centro Germinal (CG) (células del manto), GC (células grandes difusas, foliculares, de Burkitt), o post-CG (MM) (para la 25 revisión, Gaidano y Dalla-Favera, 1997; Kuppers et al., 1999). Se ha obtenido una información valiosa en torno a la patogénesis de estas neoplasias malignas mediante la identificación de anomalías cromosómicas clonales recurrentes características para los subtipos específicos de las enfermedades. La consecuencia común de estas translocaciones es la desregulación transcripcional de los protooncogenes por su yuxtaposición a los elementos reguladores de la transcripción heterólogos localizados en el cromosoma compañero (Gaidano y Dalla-Favera, 1997). Estos elementos reguladores de la transcripción heterólogos pueden derivar del locus de inmunoglobulina (IG) o de otros loci cromosómicos del compañero. Los ejemplos incluyen *MYC* en t(8;14)(q24;q32) en el linfoma de Burkitt (LB) (Dalla-Favera et al., 1982; Taub et al., 1982), el gen *CCND1* desregulado por la t(11;14)(q13;q32) en el linfoma de células del manto (LCM) (Rosenberg et al., 1991) y mieloma múltiple (MM) (Ronchetti et al., 1999), *BCL2* 35 implicado en la t(14;18)(q32;q21) en el linfoma folicular (LF) (Bakhshi et al., 1985), *BCL6* en t(3;14)(q27;q32) en linfoma difuso de células B grandes (LDCG) (Ye et al., 1993), así como *FGFR3* en t(4;114)(p16;q32). (Chesi et al., 1997), *MAF* en t(14;16)(q32;q23) (Chesi et al., 1998) y *MUM1/IRF4* en t(6;14)(p25;q32) (Iida et al., 1997) en el mieloma múltiple (MM). La identificación de estos oncogenes ha ofrecido información valiosa sobre la patogénesis y el diagnóstico de sus correspondientes neoplasias malignas.

40 Las anomalías cromosómicas que están implicadas en la banda 1q21-q23 se encuentran entre las lesiones genéticas más frecuentes tanto en LNH-B como en MM. Entre los subtipos de LNH, se ha informado sobre puntos de rotura en Iq21-q23, incluyendo translocaciones y duplicaciones, a menudo como la única anomalía cromosómica, en 17-20% de los linfomas de células B grandes difusos y foliculares (LDCG), en 39% de los linfomas de células B de la zona marginal (Offit et al., 1991; Whang Peng et al., 1995; Cigudosa et al., 1999) y en de 27-38% de los linfomas de 45 Burkitt, donde representan la segunda anomalía citogenética más común después de translocaciones que implican al proto-oncogén *MYC* (Berger y Bernheim, 1985; Kornblau et al., 1991). La hibridación comparativa del genoma (HCG) también ha identificado Iq21-q23 como un sitio recurrente para la amplificación de alto nivel en 10% de los casos de LDCG (Rao et al., 1998). En el MM, la trisomía de la región Iq21-q32 ha sido referida en 20-31% de los casos (Sawyer et al., 1995), la amplificación de la región Iq12-qter en 80% de las líneas celulares y 40% de los 50 tumores primarios (Avet-Loiseau et al., 1997), y las translocaciones de todo el brazo desequilibradas no aleatorias de Iq, asociadas con la multiduplicación de la región adyacente Iq21-22, se encontraron en 23% de los pacientes con cariotipos anormales (Sawyer et al., 1998).

La alta frecuencia de implicación de los reordenamientos estructurales Iq21 en las neoplasias malignas de células B sugiere que este locus puede albergar genes críticos para la patogénesis de estas enfermedades. La clonación de 55 una t(1;14)(q21;q32) en una línea celular de leucemia linfoblástica aguda pre-B identificó previamente un nuevo gen, *BCL9* desregulado solamente en este caso (Willis et al., 1998), pero no implicado en otros casos. Un informe reciente caracterizó la t(1;22)(q22;q11) en una línea celular de linfoma folicular (LF) y se encontró que el locus *FCGR2B*, que codifica el receptor Fc de IgG de baja afinidad FCGR2B, era elegido como diana en esta línea celular

y en dos casos adicionales de FL (Callanan et al., 2000). Por último, el locus *MUC1* ha sido identificado en la proximidad del punto de rotura de una t(1;14)(q21;q32) en NHL (Dyomin et al., 2000; Gilles et al., 2000), y se han encontrado reordenamientos del locus *MUC1* en 6% de los NHL con anomalías 1q21 (Dyomin et al., 2000). Estos resultados ponen de manifiesto la heterogeneidad de los puntos de rotura de 1q21 y la necesidad de identificar oncogenes candidatos adicionales situados en este locus, ya que la gran mayoría de estas alteraciones permanecen sin explicación.

Miller et al. Blood, vol, 96, núm. 11, 2000, describen la localización de una región de ADN de 300 kb de genes IRTA. El documento WO-A1 00/17222 comenta proteínas secretadas humanas y ácidos nucleicos aislados que contienen las regiones de los genes que codifican tales proteínas. La secuencia de nucleótidos del "gen 11" comparte una identidad de 78,5% con un solapamiento de 850 nucleótidos con la secuencia que codifica IRTA3. No obstante, la secuencia de aminoácidos codificada por el gen 11 no muestra homología con la proteína IRTA3 de la presente invención. El documento EP-A2 0 330 191 describe un método para la clonación de ADNc a partir de bibliotecas de expresión de mamíferos basadas en la expresión transitoria en células anfitrionas de mamífero. Además, el documento WO-A1 02/06298, citado de acuerdo con el Artículo 54(3) EPC, describe una secuencia de ácido nucleico con una identidad de 93,1% en un solapamiento de 758 nucleótidos con una parte de la secuencia de codifica IRTA3.

El objetivo de este estudio fue explorar más a fondo la arquitectura de los reordenamientos cromosómicos 1q21 en neoplasias malignas de las células B. Para ello, los autores de la presente invención han empleado un enfoque de clonación molecular de la t(1;14)(q21;q32) presente en la línea celular de mieloma FR4. Los autores de la presente invención han identificado dos nuevos genes que son elegidos como diana diferencialmente por anomalías de 1q21. Estos genes codifican cinco nuevos miembros de la familia de receptores de inmunoglobulina, *IRTA1*, *IRTA2*, *IRTA3*, *IRTA4* y *IRTA5* (Immunoglobulin superfamily Receptor Translocation Associated genes (Genes asociados a la translocación de receptores de la superfamilia de inmunoglobulina) 1, 2, 3, 4, y 5), que pueden ser importantes para la función de los linfocitos normales y para las neoplasias malignas de células B.

Compendio de la invención

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la proteína receptora de inmunoglobulina, Asociada a la Translocación de Receptores de la superfamilia de Inmunoglobulinas, IRTA3.

Se describe un método para producir un polipéptido IRTA (proteína) que comprende: (a) introducir un vector que comprende un ácido nucleico aislado que codifica una proteína receptora de inmunoglobulina, Asociada a la Translocación de Receptores de la superfamilia de Inmunoglobulinas, IRTA, en una célula anfitriona adecuada; y (b) cultivar la célula resultante para producir el polipéptido.

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos capaz de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de la molécula de ácido nucleico aislada que codifica la proteína IRTA3, o uno o varios fragmentos de la misma, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las Figuras 18C-1-18C-2.

Se describe un método para detectar una neoplasia maligna de células B o un tipo de neoplasia maligna de células B en una muestra de un sujeto en donde la neoplasia maligna de células B comprende una reordenación cromosómica 1q21, que comprende:

a) poner en contacto la muestra de ARN obtenida del sujeto con una molécula de ácido nucleico de al menos 15 nucleótidos contiguos capaz de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de un ARN aislado que codifica la proteína IRTA3 humana en condiciones que permiten la hibridación del ARN de la etapa (a) con la molécula de ácido nucleico capaz de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de un ARN aislado que codifica una proteína IRTA3 humana, en donde la molécula de ácido nucleico está marcada con un marcador detectable; y b) detectar cualquier hibridación en la etapa (a), en donde la detección de hibridación indica la presencia de neoplasia maligna de células B o un tipo de neoplasia maligna de células B en la muestra.

Se describe un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia capaz de hibridar específicamente con una molécula de ARNm que codifica la proteína IRTA humana descrita con el fin de evitar la expresión en exceso de la molécula de ARNm.

Esta invención proporciona una proteína IRTA3 purificada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2 (SEQ ID NO: 5).

Esta invención proporciona uno o varios anticuerpos dirigidos a un epítipo de una proteína IRTA3 purificada, o uno o varios fragmentos de los mismos, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2.

Esta invención proporciona un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 purificada.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad del anticuerpo dirigido a una

proteína IRTA3 eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA3 humana con el fin de evitar el crecimiento de las células cancerosas y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad de cualquiera de los oligonucleótidos de moléculas de ácido nucleico que codifican la proteínas IRTA descritas en la presente memoria eficaz para prevenir la expresión en exceso de una proteína IRTA humana y un portador farmacéuticamente aceptable idóneo. Esta invención proporciona un método de diagnóstico de neoplasias malignas de células B que comprende una reordenación cromosómica 1q21 en una muestra de un sujeto que comprende:

10 a) poner en contacto la muestra obtenida del sujeto con un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 purificada capaz de unirse específicamente con una proteína IRTA3 humana sobre la superficie celular de una célula cancerosa en condiciones que permiten la unión del anticuerpo con la proteína IRTA3 humana sobre la superficie celular de la célula cancerosa, en donde el anticuerpo está marcado con un marcador detectable; y b) detectar cualquier unión en la etapa (a), en donde la detección de la unión indica un diagnóstico de neoplasia maligna de células B en la muestra.

15 Se describe un método para detectar la proteína IRTA humana en una muestra que comprende: a) poner en contacto la muestra con cualquiera de los anticuerpos anti-IRTA descritos anteriormente bajo condiciones que permitan la formación de un complejo entre el anticuerpo y la IRTA en la muestra; y b) detectar el complejo formado en la etapa (a), detectando de ese modo la presencia de IRTA humana en la muestra.

20 Esta invención proporciona el uso para el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B, que comprende administrar al sujeto una cantidad de anticuerpo anti-IRTA3 eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA3 con el fin de evitar el crecimiento de las células cancerosas y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Se describe un uso para el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia capaz de hibridar específicamente con una molécula de ARNm que codifica una proteína IRTA humana con el fin de evitar la expresión en exceso de la proteína IRTA humana, con el fin de detener el crecimiento celular o inducir la muerte celular de las células cancerosas que expresan una o varias proteínas IRTA y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo dirigido contra un epítipo de la proteína IRTA3 descrita en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

Figuras 1A-1B. Clonación molecular de la translocación t(1;14)(q21;q32) en la línea celular de mieloma múltiple

35 FR4. Fig. 1A) Representación esquemática de los clones λ FR4B-5 y λ FR4S-a, que representan los puntos de rotura der(14) y der(1), y de la línea germinal IgH y loci Iq21. Fig. 1B) Secuencia de nucleótidos de la unión del punto de rotura y su alineamiento con las regiones correspondientes de la línea germinal del cromosoma 14. Sc, región de cambio de IgA; LCR: región de control del locus 3' IgH; B, BamHI; H, HindIII; X, XhoI.

Figuras 2A-2B. Mapa genómico del locus Iq21 en las proximidades del punto de rotura FR4. Fig. 2A) Mapa de

40 endonucleasas de restricción y representación esquemática de clones genómicos, es decir, bacteriófagos (1), cromosomas artificiales P1 (PAC) (2), y cromosoma artificial de levadura (YAC) (3), que abarca el locus de Iq21 de la línea germinal en la región del punto de rotura de FR4 (punta de flecha). El nombre de cada clon se coloca directamente sobre la parte superior de su representación. Los fragmentos finales derivados de los insertos de PAC y YAC se representan como círculos, ya sea con una orientación del vector SP6/T7 (PAC), ya sea con una orientación del vector del brazo izquierdo/derecho (YAC). El panel superior de la Fig. 1A representa la organización genómica de dos genes que rodean el punto de rotura de FR4. Los dos genes fueron identificados por la captura del exón de PAC 49A16. Están estrechamente espaciados en el genoma, dentro de ≤ 30 Kb uno de otro y se denominan MUM2 y MUM3 (mieloma múltiple 2 y 3).
45 En el esquema de sus loci genómicos, los recuadros de color negro indican los exones codificantes, mientras que los recuadros de color blanco y gris claro o medio indican exones no codificantes. Los intrones conectores son líneas. MUM3 (izquierda) da lugar a tres ARNm empalmados alternativamente, que comparten todos una región no traducida 5' común (UTR), pero diversas UTR 3' (marcadas por diferentes tonos). Los números debajo de los recuadros identifican el orden de los exones del ADNc. Los exones menores de 100 pb se representan como líneas
50 verticales delgadas. La posición y el tamaño de cada exón se determinaron por medio de

secuenciación de clones genómicos de PAC y de fagos y por hibridación de sondas de ADNc con ADN del clon digerido con endonucleasas. El mapeo de PAC y YAC se realizó por digestión parcial con enzimas de corte raro seguido de Electroforesis en Gel de Campo Pulsado e hibridación con sondas internas y derivadas de los extremos. Las líneas discontinuas alinean las regiones de solapamiento. S, SacI; H, HindIII; S, Swal; Pc, PacI; P, PmeI; Fig. 2B) Mapa de conexiones genéticas Genethon de 1q21 en la región del locus MUM2/MUM3. Los sitios de secuencia expresada (STS) se ordenan a una distancia aproximada determinada previamente por Dib, C., et al., (1996) Nature, 380: 162-164. El STS WI-5435 (en negrita) está contenido dentro de YAC 23GC4 y PAC 49A16. Las líneas verticales paralelas representan segmentos interrumpidos, cuyo tamaño aproximado se representa anteriormente en megabases (MB). El dimensionamiento se estimó por el tamaño de los cóntigos de YAC no quiméricos entre dos marcadores. El gen BCL9 en el centrómero fue clonado a partir de un punto de rotura de t(1;14)(q21;q32) diferente por Willis T.G. et al., (1998) Blood 91, 6: 1873-1.881. El gen FcGR1IA está en el límite de la banda cromosómica Iq21-q22.

15 Figuras 3A-3C. Estructura del ARNm y patrón de expresión de MUM2. Fig. 3A) Representación esquemática del

ARNm de MUM2. Los recuadros grandes rellenos representan los dominios codificantes y los recuadros vacíos estrechos representan regiones no traducidas. SP, péptido señal; EC, dominio extracelular; TM, dominio transmembrana; CIT, dominio citoplásmico; A(n), cola poliA. La región extracelular se compone de cuatro dominios similares a inmunoglobulina tal como se representa. Las señales de poliadenilación alternativas (flechas) generan tres especies de ARNm de MUM2 (a, b, c) cuya longitud (en Kb) oscila de 2,6 a 3,5. Fig. 3B) Análisis de transferencia Northern de la expresión del ARNm de MUM2 en tejidos humanos del sistema inmunitario. La sonda de ADNc utilizada para el análisis se muestra como una barra continua de color negro debajo del esquema del ARNm en la Fig. 3A). Cada calle contiene 2 µg de ARNm del tejido correspondiente. En el lado derecho de la transferencia, se representa la posición de los marcadores de peso molecular de ARN. La posición de los transcritos de ARNm de MUM2 y GAPDH se muestra por medio de flechas. (Se incluyó una sonda de GAPDH en la hibridación como un control interno - sonda marcada 0,15 ng + no marcada 50 ng). Los resultados de este análisis muestran expresión débil de MUM2 en los ganglios linfáticos y el bazo. No se detectó expresión de MUM2 en una variedad de tejidos humanos distintos (datos no mostrados). Fig. 3C) Análisis de transferencia Northern de la expresión de MUM2 en ARN total de EREB, una línea de células linfoblastoides B transformadas con EBV condicional. EREB lleva, el genoma de EBV con una proteína de fusión de EBNA2-receptor de estrógeno, activa sólo en presencia de estrógeno. Para este experimento, las células fueron cultivadas en presencia de estrógeno (1 µg/ml), seguido de la retirada de estrógeno durante los momentos indicados. Tras la retirada de estrógeno, las células EREB se someten a la detención G0/G1, determinada por la pérdida de la expresión de c-myc. En la Fig. 3C, una transferencia Northern del ARN total de EREB [10 µg por calle] se hibridó con la sonda de ADNc de MUM2 mostrada en la Fig. 3A y la sonda de control interno de GAPDH, como en la Fig. 3B. Las flechas indican la posición de los ARNm correspondientes en la transferencia de EREB. a, la banda C corresponde a la especie MUM2 en el panel de la Fig. 3A. A continuación, la misma transferencia se eliminó y se volvió a sondear con una sonda de ADNc de c-myc (exón 2) para verificar detención en la G0/G1 celular. La cuantificación del ARNm de MUM2 por medio del uso de un análisis densitométrico Phosphorimager demuestra un aumento de 10 veces en sus niveles en el plazo de 48 horas de la retirada de estrógeno, lo que sugiere que la expresión de MUM2 es elevada ya que las células entran en una fase de reposo.

Figuras 4A-4B. Estructura de ARNm y patrón de expresión de MUM3. Fig. 4A) Representación esquemática del

ARNm de MUM3. Los recuadros grandes rellenos representan dominios codificantes y los recuadros vacíos estrechos o de color gris representan regiones no traducidas. SP, péptido señal; EC, dominio extracelular; TM, dominio transmembrana; CIT, dominio citoplásmico; A(n), cola poliA. La región extracelular se compone de dominios de tipo inmunoglobulina, tal como se representa. El empalme alternativo genera cuatro especies de ARNm con diversa localización subcelular. Se secretan las proteínas MUM3-a y d, mientras que MUM3-b contiene un tramo hidrófobo de aminoácidos en su extremo C-terminal que puede servir como señal para la adición de un anclaje de glicofosfatidil-inositol (ancla de GPI), como se muestra. MUM3-c se extiende por la membrana plasmática. La identidad de secuencia entre las especies se indica mediante un relleno idéntico. Fig. 4B) Análisis de transferencia Northern de la expresión del ARNm de MUM3 en múltiples tejidos humanos (izquierda) y en diversas líneas celulares linfoides y no linfoides (derecha). La sonda de ADNc utilizada se muestra como una barra continua debajo del esquema de ADNc en la Fig. 4A. Cada calle contiene 2 µg de ARNm del tejido o la línea celular correspondiente. La posición de los transcritos de ARNm de MUM3 y GAPDH se muestra por medio de flechas. (Se incluyó una sonda de GAPDH en la hibridación como control interno como se describe en la Fig. 3). a, b, c y d corresponden a la especie de ARNm de MUM3 mostrada en la Fig. 4A. RD, NC42 y CB33, líneas de células B linfoblastoides transformadas con virus de Epstein-Barr; EREB, línea

celular linfoblastoide B transformada con EBV condicional; FR4, línea de células de plasma; MOLT4 y HUT78, líneas de células T; HL60 y U937, líneas de células mielomonocíticas; K562, línea de células eritroides. Los resultados sugieren que MUM3 se expresa exclusivamente en los tejidos del sistema inmunitario de la médula ósea, la linfa y el bazo y en particular en las células B con un fenotipo linfoblastoide.

5
 10
 15
 20

Figura 5. Secuencias de nucleótidos y aminoácidos de MUM2 humano. La secuencia de aminoácidos deducida se muestra por encima de la secuencia de nucleótidos con el código de una letra y se numera a la derecha, con la posición 1 ajustada al primer codón del péptido señal. El sitio de la peptidasa señal pronosticado se obtuvo por medio de un algoritmo informático descrito por Nielsen et al., Protein Engineering 10, 1-6 (1997) y se marca por medio de una punta de flecha. La señal de poliadenilación AATAAA está subrayada. Los sitios potenciales para la N-glicosilación están subrayados también en la secuencia de aminoácidos. Un tramo hidrófobo de 16 aminoácidos que se pronostica que abarca la membrana plasmática está doblemente subrayado. Los sitios de unión a SH2 consenso se destacan por medio de un subrayado ondulado.

15
 20

Figura 6A. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de MUM3-a humana. La secuencia de aminoácidos deducida se muestra por encima de la secuencia de nucleótidos con el código de una letra y se numera a la derecha, con la posición 1 ajustada al primer codón del péptido señal. El sitio pronosticado para la escisión de la peptidasa señal se obtuvo como se ha indicado anteriormente y se marca por medio de una punta de flecha. La señal de poliadenilación AATAAA está subrayada. Los sitios potenciales para la N-glicosilación también están subrayados en la secuencia de aminoácidos. La proteína carece de un dominio transmembrana y se prevé que sea secretada.

25

Figura 6B. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos MUM3-b humana. La secuencia de aminoácidos deducida se muestra por encima de la secuencia de nucleótidos con el código de una letra y se numera a la derecha, con la posición 1 ajustada al primer codón del péptido señal. El sitio pronosticado para la escisión de la peptidasa señal se obtuvo como se ha indicado anteriormente y se marca por medio de una punta de flecha. La señal de poliadenilación AATAAA está subrayada. Los sitios potenciales para la N-glicosilación están subrayados en la secuencia de aminoácidos.

30
 35

Figura 6C-1-6C-2. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de MUM3-c humana. La secuencia de aminoácidos deducida se muestra por encima de la secuencia de nucleótidos con el código de una letra y es numera a la derecha, con la posición 1 ajustada al primer codón del péptido señal. El sitio pronosticado para la escisión de la peptidasa señal se obtuvo como se ha indicado anteriormente y se marca por medio de una punta de flecha. La señal de poliadenilación AATAAA está subrayada. Los sitios potenciales para la N-glicosilación están subrayados en la secuencia de aminoácidos. Un tramo hidrófobo de 23 aminoácidos que se pronostica que abarca la membrana plasmática está doblemente subrayado. Los sitios de unión a SH2 consenso se destacan por medio de un subrayado ondulado.

40
 45
 50
 55

Figuras 7A-7C. t(1;14)(q21;32) en FR4 genera un transcrito de fusión MUM2/Ca. Fig. 7A) Representación esquemática del clon genómico der(14) λFR4B-5 y del locus IgHA1 de la línea germinal. El punto de rotura de FR4 está marcado por medio de una flecha. Los recuadros rellenos y huecos representan los exones codificantes de MUM2 y Calfa y los no codificantes, respectivamente. La posición de la sonda 1 para el exón de MUM2 utilizada para el análisis de transferencia Northern se muestra por medio de una barra. Fig. 7B) El análisis de transferencia Northern con una sonda para el exón 1 de MUM2 sobre FR4 y líneas celulares adicionales detecta un mensaje anormal de 0,8 Kb, selectivamente en FR4. Las puntas de flecha apuntan a la ubicación de mensaje normal de MUM2 en el ARNm de EREB. JN3 y U266, líneas celulares de mieloma; EREB, línea celular linfoblastoide B transformada con EVB condicional. Se cargaron dos μg de ARN poliA+ por calle. Fig. 7C) Secuencia de nucleótidos y aminoácidos del ADNc de la fusión MUM2-Ca en FR4. El ADNc se amplificó por medio de RT-PCR a partir del ARN total de FR4 usando los cebadores mostrados en la Fig. 7A, y posteriormente se subclonó y se secuenció. La secuencia de aminoácidos deducida se muestra por encima de la secuencia de nucleótidos con el código de una letra y se numera a la derecha con la posición 1 ajustada al primer codón del péptido señal. El sitio pronosticado para la escisión de la peptidasa señal se obtuvo como se ha indicado anteriormente y se marca por medio de una punta de flecha. La señal de poliadenilación AATAAA está subrayada. El dominio transmembrana Calfa está subrayado. La porción MUM2 del ADNc se muestra en cursiva. H, HindIII; B, BamHI; X, XhoI; Sα, región de cambio de IgA; EC, región extracelular; TM, transmembrana; CIT, dominio citoplásmico.

Figuras 8A-8C. Clonación molecular de la translocación t(1;14)(q21;q32) en la línea celular de mieloma múltiple

FR4. Fig. 8A) Representación esquemática de los clones de fagos que representan los puntos de rotura der(14) y der(1) y los loci IGH y Iq21 de la línea germinal. Se indican 14 secuencias de cromosomas mediante una línea continua de color negro representando los recuadros de color negro los exones Ca1. Las secuencias del cromosoma 1 se muestran como una línea de color gris. Las sondas utilizadas para el mapeo cromosómico se indican debajo del mapa. Los códigos para las enzimas de restricción son: B, BamHI; H, HindIII; X, XhoI; S, SacI; E, EcoRI. Para las enzimas marcadas con un (*) sólo se muestran los sitios que delimitan las sondas. Sa: región de cambio de IgA; LCR: región de control del locus 3'IgH. Fig. 8B) Secuencia de nucleótidos de las uniones de los puntos de rotura y su alineamiento con las correspondientes regiones de la línea germinal de los cromosomas 14 y 1. Fig. 8C) A la izquierda, análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH) sobre dispersiones de metafase humana normales abarcando el clon PAC 49A16 (Fig. 13) la región 1q21 de la línea germinal en el punto de rotura de FR4. Derecha, imagen teñida con DAPI de la misma dispersión de metafase.

Figuras 9A-9B. Estructura de los ADNc de *IRTA1* e *IRTA2*. Figs.9A, 9B) Representación esquemática de los ADNc de *IRTA1* (Fig. 9A) e *IRTA2* (Fig. 9B) completos. Los recuadros rellenos, grandes representan dominios codificantes y los recuadros estrechos representan las regiones no traducidas (UTR). El sitio pronosticado para la escisión de la peptidasa señal está marcado por medio de una punta de flecha y se obtuvo de acuerdo con el servidor Red Informática Mundial SignallIP en <http://www.cbs.dtu.dk/service/SignallIP>. El algoritmo de predicción de dominios transmembrana es descrito por Tusnady et al., 1998. SP, péptido señal; EC, dominio extracelular; Ig, de tipo inmunoglobulina; TM, dominio transmembrana; CIT, dominio citoplásmico; A(n), cola poli A; GPI, glicosfosfatidil inositol. En la (Fig. 9A), las flechas en la UTR 3' indican diferentes sitios de adición de poliadenilación utilizados en el ADNc de *IRTA1*. En la (Fig. 9B), se somborean de manera diferente las regiones UTR 3' de las isoformas de *IRTA2*. Las barras debajo de las regiones UTR en la (Fig. 9A) y la (Fig. 9B) identifican las sondas utilizadas para el análisis de transferencia Northern en la Figura 12.

Figuras 10A-10B. Comparación de las secuencias de aminoácidos de *IRTA1* e *IRTA2* con miembros de la familia de receptores de Fc Fig. 10A) Alineamiento de secuencias múltiples de los dos primeros (arriba) y el tercero (abajo) dominios extracelulares para Ig de *IRTA1* e *IRTA2* para los miembros de la familia de receptores de Fc. Las secuencias se compararon utilizando el programa ClustalW (Thompson et al., 1994). Los recuadros sombreados de color negro indican aminoácidos conservados entre todas las secuencias; los recuadros sombreados de color gris oscuro indican aminoácidos conservados entre al menos la mitad de las secuencias; los recuadros sombreados en color claro indican las sustituciones conservativas. Fig. 10B) Alineamiento de los dominios de unión a SH2 de *IRTA1* e *IRTA2* con los motivos de consenso ITAM e ITIM. Las posiciones de aminoácidos conservados están en negrita. El símbolo X representa cualquier aminoácido.

Figuras 11A-11B-4. Patrón de expresión de *IRTA1*. Fig. 11A) Panel izquierdo. Análisis de transferencia Northern de la expresión del ARNm de *IRTA1* en tejidos del sistema inmunitario humano. Cada calle contiene 2 mg de ARNm. La posición de los marcadores de peso molecular de ARN se representa en el lado derecho de la transferencia. Las posiciones de los transcritos de ARNm de *IRTA1* y *GAPDH* se muestran por medio de flechas. (Se incluyó una sonda de *GAPDH* en la hibridación como un control interno - sonda marcada 0,15 ng + no marcada 50 ng). Panel derecho. Análisis de transferencia Northern de la expresión de *IRTA1* en el ARN total de la línea celular ER/EB (10 mg por calle). Para este experimento, las células fueron cultivadas en presencia de estrógeno (1 mg/ml), seguido de la retirada de estrógeno durante los momentos indicados. Las flechas indican las posiciones del ARNm correspondiente. a, b y c corresponden a especies poliadeniladas diferencialmente de *IRTA1*. La misma transferencia se eliminó y se volvió a sondear con una sonda de ADNc MYC (exón 2) para verificar la detención de G₀/G₁ celular. El análisis densitométrico de los niveles de ARNm de *IRTA1* se representa en el gráfico de columnas adyacente. La sonda de ADNc utilizada se muestra como una barra continua por debajo del esquema de ARNm de *IRTA1* en la Figura 9A. Fig.11B-1-11B-4) Análisis de hibridación *in situ* de la expresión de *IRTA1* en secciones seriadas de amígdala humana. 1. Sonda *IRTA1* efectora 2. Sonda *IRTA1* antisentido 3. Tinción H & E 4. Señal *IRTA1* antisentido superpuesta sobre una sección teñida con H & E. GC, centro germinal, MargZ, zona marginal

Figura 12A-12B-4. Patrón de expresión de *IRTA2*. Fig. 12A) Análisis de transferencia Northern de la expresión de ARNm de *IRTA2* en múltiples tejidos humanos (panel izquierdo) y en diversas líneas celulares linfoides y no linfoides (panel derecho). Cada calle contiene 2 mg de ARNm. Las posiciones de los transcritos de *IRTA2* y *GAPDH* se muestran por medio de flechas. a, b, c y d corresponden a isoformas de ARNm de *IRTA2* de corte y empalme alternativo. RD, NC42 y CB33, líneas de células

B linfoblastoides transformadas con virus de Epstein-Barr; EREB, línea celular linfoblastoide B transformada con EBV condicional; FR4, línea de células de plasma; MOLTA y HUT78, líneas de células T; HL60 y U937, líneas de células mielomonocíticas; K562, línea celular eritroide. La sonda de ADNc utilizada se muestra como una barra continua debajo del esquema del ARNm de *IRTA2* en la Figura 9B. Figs.12B-1-12B-4) Análisis de hibridación *in situ* de la expresión de *IRTA2* en la amígdala humana. Fig. 12B-1. Sonda de ADNc de *IRTA2* efectora, Fig. 12B-2. Sonda de ADNc de *IRTA2* antisentido, Fig. 12B-3. Tinción H & E, Fig. 12B-4. Señal de la sonda de ADNc de *IRTA2* antisentido superpuesta sobre la sección teñida con H & E. GC, centro germinal, MargZ, zona marginal

5
10
15

Figura 13. Mapa de la región Iq21 de la línea germinal que abarca el punto de rotura FR4 y la organización genómica de *IRTA1* e *IRTA2*. Los cebadores utilizados para amplificar los exones de *IRTA1* a partir de ADNc de bazo están marcados por medio de puntas de flecha en el panel superior. Los recuadros de color negro y claro indican exones codificantes y no codificantes respectivamente. Las flechas indican la posición de *BCL9*, *MUC1*, familia *IRTA* y *FCGR1/2*. loci. S, Sacl; H, HindIII; S, Swal; Pc, Pacl; P, Pmel; Mb, Megabases

Figuras 14A-14D. t(1;14)(q21;q32) en FR4 genera un transcrito de fusión *IRTA1/Ca*. Fig. 14A) Representación

20
25
30

esquemática del clon genómico der(14) 1FR4B-5 y del locus *IgCa1* de la línea germinal. El punto de rotura FR4 está marcado por una flecha. Los recuadros rellenos y vacíos representan los exones codificantes y no codificantes de *IRTA2* y *Ca1*, respectivamente. Fig. 14B) El análisis de transferencia Northern con una sonda del exón 1 de *IRTA1* (que se muestra por medio de una barra en la Fig. 14A) sobre FR4 y otras líneas celulares detecta un mensaje anormal en FR4. Las puntas de flecha apuntan a la ubicación del mensaje de *IRTA1* normal en el ARNm de ER/EB. JUN3 y U266, líneas celulares de mieloma. Se cargaron dos mg de ARN poliA+ por calle. Fig. 14C) Representación esquemática del ADN de fusión *IRTA1/Ca* en FR4. El ADNc se amplificó por RT-PCR a partir de ARN total de FR4 utilizando los cebadores mostrados en la (Fig.14A), y se secuenció después de la subclonación. Fig. 14D) Análisis SDS/PAGE de los productos inmunoprecipitados obtenidos a partir de células 293-T transfectadas con control de vector y transfectadas con constructos de expresión transitoria de *IRTA1/ca* (calles 1 y 2), o las siguientes líneas celulares: línea de células linfoblastoides positiva para mIgA Dakiki (calle 3), FR4 (calle 4), línea de células NHL positivas para mIgM Ramos (calle 5). H, HindIII; B, BamHI; X, XhoI; Sa, región de cambio de IgA; EC, región extracelular; TM, transmembrana; CIT, citoplasmática.

Figuras 15A-15B. La expresión de *IRTA2* está desregulada en líneas celulares que portan anomalías Iq21. Figs.

35
40

15A, 15B) análisis de transferencia Northern de la expresión del ARNm de *IRTA2* en líneas celulares de linfoma de Burkitt (Fig. 15A) y mieloma múltiple (Fig.15B). La sonda de ADNc utilizada es la misma que en la Fig. 12. Cada calle contiene 2 mg de ARNm. Las posiciones de los transcritos de ARNm de *IRTA2* y *GAPDH* se muestran por medio de guiones y flechas, respectivamente. Los niveles relativos de expresión de ARNm de *IRTA2* en el panel de la izquierda (Fig. 15A) se representaron en el panel de la derecha (Fig. 15A) después de análisis densitométrico y la normalización frente a los niveles de *GAPDH*. El panel de la derecha (Fig. 15B) es un resumen de los resultados del análisis de transferencia Northern.

Figuras 16-1-16-4 Expresión de *IRTA1* en tejido linfoide normal. Se tiñeron secciones incluidas en parafina de

45

amígdala humana normal con los anticuerpos siguientes: Fig. 16-1) Control negativo; Fig. 16-2) Anticuerpo monoclonal de ratón anti-CD3 para detectar las células T; Fig. 16-3) anticuerpo monoclonal de ratón anti-*IRTA1* (mIRTA); Fig. 16-4) anticuerpo policlonal de conejo anti-*IRTA1* (J92884K). Las células positivas para *IRTA1* se encuentran en la región perifolicular e intraepitelial de la amígdala, equivalente a la zona marginal en el bazo.

Figura 17 Expresión de *IRTA1* en un linfoma de células B en Tejido Linfoide Asociado a Mucosa del

50

estómago (MALT). Se tiñó una sección incluida en parafina de un linfoma de células B MALT de estómago con el anticuerpo monoclonal de ratón anti-*IRTA1* (mIRTA) y se contratiñó con H & E. La mayoría de los linfomas MALT analizados eran positivos para *IRTA1*. Por tanto, este anticuerpo puede ser una herramienta eficaz en el diagnóstico diferencial del linfoma MALT. También se ha demostrado que el anticuerpo contra mIRTA1 es útil en la terapia de este tumor de células B, de manera similar al uso del anticuerpo anti-CD20 (rituximab) en la terapia del linfoma positivo para CD20 con recaída (Foon K., *Cancer J.* 6: pág. 273).

55 Figura 18A. ADNc de *IRTA1* y secuencia de aminoácidos de la proteína *IRTA1* codificada.

Figuras 18B-1-18B-3. ADNc de *IRTA2* y secuencia de aminoácidos de la proteína *IRTA2* codificada.

Figuras 18C-1-18C-2. ADNc de IRTA3 y secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA3 codificada.

Figuras 18D-1-18D-2. ADNc de IRTA4 y secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA4 codificada.

Figuras 18E-1-18E-2. ADNc de IRTA5 y secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA5 codificada.

Descripción detallada de la invención

- 5 Las siguientes abreviaturas convencionales se utilizan en toda la memoria para indicar nucleótidos específicos: C = citosina; A = adenosina; T = timidina y G = guanosina.

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la proteína receptora de inmunoglobulina, Asociada a la Translocación de Receptores de la superfamilia de Inmunoglobulinas, IRTA3.

- 10 Según se utiliza en la presente memoria los genes "Asociados a la Translocación de Receptores de Inmunoglobulinas", "IRTA" son moléculas de ácido nucleico que codifican los receptores de la superficie celular novedosos de la superfamilia de inmunoglobulinas en las células B que son importantes en el desarrollo de células B, y cuya expresión anormal, p. ej., expresión desregulada, perturba las respuestas inmunológicas de las células B en la superficie celular y por lo tanto están implicadas en las neoplasias malignas de las células B, incluyendo la linfomagénesis.

- 15 Las moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas denominadas proteínas "MUM-2" y "MUM-3" en la Primera Serie de Experimentos que ahora se denominan genes "IRTA-1" e "IRTA-2", es decir, moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas IRTA-1 e IRTA-2, respectivamente. Las proteínas IRTA-3, 4 y 5 son miembros de la misma la superfamilia de genes de inmunoglobulina como son las proteínas IRTA-1 e IRTA-2.

- 20 En una realización de la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, la proteína IRTA codificada es la proteína IRTA2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2 (SEQ ID NO: 5).

En otra realización de cualquiera de las moléculas de ácido nucleico aisladas descritas anteriormente, la molécula de ácido nucleico es ADN. En realizaciones adicionales, el ADN es ADNc. En realizaciones adicionales, el ADN es ADN genómico. En otra realización, la molécula de ácido nucleico es una molécula de ARN. En otra realización más, la molécula de ADN es ADNc que tiene la secuencia de nucleótidos expuesta en la Figura 18A (SEQ ID NO: 2).

- 25 En una realización preferida de la molécula de ácido nucleico aislada, las moléculas de ácido nucleico codifican la proteína IRTA3 humana.

En otra realización preferida, las moléculas aisladas de ácido nucleico están unidas operativamente a un promotor de la transcripción de ADN. En otra realización preferida más de la molécula de ácido nucleico aislada, el promotor comprende un promotor bacteriano, de levadura, de insectos, de planta o de mamífero.

- 30 Esta invención proporciona un vector que comprende cualquiera de las moléculas de ácido nucleico aisladas descritas anteriormente que codifican la proteína IRTA3, incluyendo pero no limitada a la proteína IRTA3 de mamífero, de las cuales se prefieren la humana y la murina.

En una realización, el vector es un plásmido.

- 35 Esta invención proporciona una célula anfitriona que comprende el vector descrito anteriormente que comprende cualquiera de las moléculas de ácido nucleico aisladas descritas anteriormente que codifican la proteína IRTA3. Preferiblemente, las moléculas de ácido nucleico aisladas en tales vectores están unidas operativamente a un promotor de la transcripción de ADN. En otra realización de la célula anfitriona, se selecciona la célula de un grupo que consiste en una célula bacteriana, una célula vegetal, y una célula de insecto y una célula de mamífero.

- 40 Se proporciona un método para producir un polipéptido (proteína) IRTA que comprende: (a) introducir un vector que comprende un ácido nucleico aislado que codifica una proteína receptora de inmunoglobulina, Asociada a la Translocación de Receptores de la superfamilia de Inmunoglobulinas, IRTA, en una célula anfitriona adecuada; y (b) cultivar la célula resultante con el fin de producir el polipéptido.

En realizaciones adicionales, la proteína IRTA producida por el método descrito anteriormente puede ser recuperada y en otra realización más, puede ser purificada total o parcialmente. En una realización, la proteína IRTA es IRTA3.

- 45 En una realización adicional, la proteína IRTA puede ser una proteína de mamífero. En otra realización adicional, la proteína de mamífero puede ser una proteína IRTA humana o de ratón.

- 50 Los genes IRTA (moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas IRTA IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4 e IRTA5) son útiles para la producción de las proteínas IRTA codificadas de ese modo. Las proteínas IRTA son útiles para la producción de anticuerpos; tales anticuerpos se utilizan como reactivos para el diagnóstico diferencial de los subtipos de linfoma en hematopatología. Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas IRTA y que se unen específicamente a las proteínas IRTA también tienen usos terapéuticos, es decir, para dirigirse específicamente a las

células tumorales, que pueden ser utilizados y administrados de manera similar a "Rituximab" (un anticuerpo anti-CD20), que es un anticuerpo aprobado por la FDA para el tratamiento de los linfomas positivos para CD20 con recaída (Foon K., Cancer J. 6 (5):273). Los anticuerpos anti-IRTA1, anti-IRTA2, anti-IRTA3, anti-IRTA4 y anti-IRTA5 también son marcadores útiles para el aislamiento de subconjuntos específicos de células B en estudios de investigación de la biología de células B normales y tumorales. Por otra parte, los anticuerpos anti-IRTA1, anti-IRTA2, anti-IRTA3, anti-IRTA4 y anti-IRTA5 son reactivos de investigación útiles para estudiar experimentalmente la biología de señalización en las células B normales y tumorales.

Los métodos para introducir moléculas de ácido nucleico en células son bien conocidos para los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, el uso de vectores virales y la co-precipitación con fosfato de calcio. Por consiguiente, las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas IRTA IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4 e IRTA5 se pueden introducir en las células para la producción de estas proteínas IRTA.

Se pueden emplear numerosos vectores para la expresión de las proteínas de la invención IRTA3. Tales vectores, incluyendo los vectores plasmídicos, los vectores cósmidos, los vectores de bacteriófagos y otros virus, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, una clase de vectores utiliza elementos de ADN que derivan de virus animales tales como virus del papiloma bovino, virus de polioma, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (RSV, MMTV o MoMLV), virus del bosque Semliki o virus SV40. Adicionalmente, las células que han integrado de forma estable el ADN en sus cromosomas se pueden seleccionar introduciendo uno o más marcadores que permiten la selección de células anfitrionas transfectadas. Los marcadores pueden proporcionar, por ejemplo, prototrofia a un anfitrión auxótrofo, resistencia a biocidas o resistencia a metales pesados tales como el cobre. El gen marcador seleccionable puede ser directamente ligado a las secuencias de ADN que se van a expresar, o puede ser introducido en la misma célula por medio de transformación simultánea.

Los elementos reguladores requeridos para la expresión incluyen secuencias promotoras que se van a unir a ARN polimerasa y secuencias de inicio de la transcripción para la unión al ribosoma. También se pueden necesitar elementos adicionales para la síntesis óptima del ARNm. Estos elementos adicionales pueden incluir señales de empalme, así como potenciadores y señales de terminación. Por ejemplo, un vector de expresión bacteriano incluye un promotor tal como el promotor lac y para el inicio de la transcripción la secuencia de Shine-Dalgarno y el codón de inicio AUG. De un modo similar, un vector de expresión eucariótico incluye un promotor heterólogo u homólogo para la ARN polimerasa II, una señal de poliadenilación aguas abajo, el codón de inicio AUG, y un codón de terminación para la separación del ribosoma. Tales vectores se pueden obtener comercialmente o se pueden ensamblar a partir de las secuencias descritas por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo los métodos descritos anteriormente para construir vectores en general.

Estos vectores se pueden introducir en una célula anfitriona adecuada para formar un sistema vector anfitrión para producir las proteínas de la invención. Los métodos de elaboración de sistemas de vectores anfitriones son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las células anfitrionas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células bacterianas (incluyendo células Gram positivas), células de levadura, células fúngicas, células de insecto y células animales. Las células animales adecuadas incluyen, pero no se limitan a células HeLa, células Cos, células CV1 y diversas células de mamíferos primarias. Se pueden utilizar numerosas células de mamíferos como anfitriones, incluyendo, pero no limitadas a, fibroblastos de ratón, células NIH-3T3, células CHO, células HeLa, células Ltk y células COS. Las células de mamíferos pueden ser transfectadas por métodos bien conocidos en la técnica tales como precipitación con fosfato cálcico, electroporación y microinyección.

Se proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos capaces de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de la molécula de ácido nucleico aislada que codifica la proteína IRTA3, que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la Figura 18C-1-18C-2. En otros aspectos, las moléculas de ácido nucleico aisladas se marcan con un marcador detectable. En otras realizaciones adicionales de las moléculas de ácido nucleico aisladas, el marcador detectable se selecciona del grupo que consiste en un isótopo radiactivo, enzima, colorante, biotina, una marca fluorescente o una marca quimioluminiscente.

Se describe un método para detectar una neoplasia maligna de las células B o un tipo de neoplasia maligna de las células B en una muestra de un sujeto en donde la neoplasia maligna de las células B comprende una reordenación cromosómica Iq21, que comprende:

- a) poner en contacto la muestra de ARN obtenida del sujeto con la molécula de ácido nucleico de al menos 15 nucleótidos contiguos capaces de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de un ARN aislado que codifica la proteína IRTA3 humana en condiciones que permiten la hibridación del ARN de la etapa (a) con la molécula de ácido nucleico capaz de hibridar específicamente con una secuencia única incluida dentro de la secuencia de un ARN aislado que codifica la proteína IRTA3 humana, en donde la molécula de ácido nucleico está marcada con un marcador detectable; y b) detectar cualquier hibridación en la etapa (a) en donde la detección de hibridación indica la presencia de neoplasia maligna de las células B o un tipo de neoplasia maligna de las células B en la muestra.

La detección de la hibridación de ARN que codifica las proteínas IRTA indicará que una neoplasia maligna es una neoplasia maligna de las células B. Más específicamente, la detección de hibridación del ARN que codifica la proteína IRTA1 indica que la neoplasia maligna de células B es un linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). La detección de hibridación de ARN que codifica las proteínas IRTA4 e IRTA5 indica que la neoplasia maligna de las células B es un linfoma de células del manto. En una realización del método descrito anteriormente, la neoplasia maligna de células B comprende una reordenación cromosómica Iq21. Un experto utilizará el método descrito anteriormente como ayuda para el diagnóstico junto con otros métodos convencionales de detección/diagnóstico de neoplasias malignas, p. ej., patología de una muestra de tumor, que puede indicar linfoma y a continuación el método descrito anteriormente, restringirá la neoplasia maligna a un linfoma de células B o más específicamente a un linfoma de células B MALT) o un linfoma de células del manto como se ha discutido anteriormente.

Un experto en la técnica está familiarizado con los métodos conocidos de detección de hibridación de moléculas de ácido nucleico con oligonucleótidos de ácido nucleico, es decir, sondas de ácido nucleico que codifican una proteína de interés para métodos de diagnóstico. Las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas IRTA de la presente invención son útiles para detectar neoplasias malignas de las células B. Un experto en la técnica reconocerá que las variaciones del método descrito anteriormente para la detección de una neoplasia maligna de las células B en una muestra incluyen, pero no se limitan a, digestión del ácido nucleico de la muestra con enzimas de restricción y separación de los fragmentos de la molécula de ácido nucleico así obtenidos por medio de fraccionamiento por tamaños antes de la hibridación.

En un aspecto del método descrito anteriormente para la detección de una neoplasia maligna de células B en una muestra de un sujeto, el marcador detectable es un isótopo radiactivo, una enzima, un colorante, biotina, una marca fluorescente o una marca quimioluminiscente. En una realización preferida, como se define en las reivindicaciones, la neoplasia maligna de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma de las células foliculares. En una realización, el linfoma de células B es linfoma de células B del Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin.

También se proporciona un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia capaz de hibridar específicamente con una molécula de ARNm que codifica una proteína IRTA3 humana con el fin de evitar la expresión en exceso de la molécula de ARNm.

En una realización de cualquiera de los oligonucleótidos de moléculas de ácido nucleico descritos anteriormente que codifican la proteína IRTA3, el ácido nucleico puede ser ADN genómico o ADNc.

Un experto en la técnica está familiarizado con los mecanismos convencionales para la hibridación de ácido nucleico de oligonucleótidos, por ejemplo, Ausubel, F.M. et al. Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, Nueva York, 1998), por ejemplo condiciones restrictivas de 65°C en presencia de una concentración de sal elevada. Tales condiciones se utilizan para la hibridación de ácido nucleico completamente complementario, mientras que las condiciones que no son restrictivas se utilizan para la hibridación de ácidos nucleicos que no son totalmente complementarios.

Según se utiliza en la presente memoria, la frase "hibridar específicamente" representa la capacidad de una molécula de ácido nucleico para reconocer una secuencia de ácido nucleico complementaria a ella misma y para formar segmentos de doble hélice mediante enlaces de hidrógeno entre pares de bases complementarias. Según se utiliza en la presente memoria, una "secuencia única" es una secuencia específica sólo para las moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína IRTA3. La tecnología de sondas de ácido nucleico es bien conocida para los expertos en la técnica que apreciarán fácilmente que tales sondas pueden variar mucho de longitud y pueden estar marcadas con una marca detectable, tal como un radioisótopo o colorante fluorescente, para facilitar la detección de la sonda. La detección de moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína IRTA3 es útil como prueba de diagnóstico para cualquier proceso de enfermedad en el que los niveles de expresión de la proteína IRTA3 correspondiente están alterados. Las moléculas de sonda de ADN se producen mediante la inserción de una molécula de ADN que codifica la proteína IRTA3 de mamífero o sus fragmentos en vectores adecuados, tales como plásmidos o bacteriófagos, seguido de la inserción en las células anfitrionas bacterianas adecuadas y la replicación y la recolección de las sondas de ADN, todo ello utilizando bien los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ADN puede ser extraído de un producto lisado celular utilizando fenol y etanol, digerido con las enzimas de restricción correspondientes a los sitios de inserción del ADN en el vector (comentado en la presente memoria), sometido a electroforesis, y separado por corte del gel resultante. Las sondas de oligonucleótidos son útiles para la hibridación 'in situ' o con el fin de localizar tejidos que expresan esta familia de genes IRTA, y para otros análisis de hibridación para determinar la presencia de estos genes (moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas IRTA3) o su ARNm en diversos tejidos biológicos. Adicionalmente, los oligonucleótidos sintetizados (producidos por un sintetizador de ADN) complementarios a la secuencia de una molécula de ADN que codifica una proteína IRTA3 son útiles como sondas para estos genes, para su ARNm asociado, o para el aislamiento de genes relacionados por escrutinio de homología de bibliotecas genómicas o de ADNc, o mediante el uso de técnicas de amplificación tales como la Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Esta invención proporciona una proteína IRTA3 purificada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2 (SEQ ID NO: 5). En una realización de la proteína IRTA3 purificada, la proteína IRTA3 es IRTA3 humana.

5 Con el fin de facilitar la comprensión de la sección de Detalles Experimentales siguiente, ciertos métodos y/o términos que aparecen con frecuencia se describen mejor en Sambrook, et al. (1989) y Harlow y Lane Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, Nueva York: 1988.

Esta invención proporciona uno o varios anticuerpos dirigidos a un epítipo de proteína IRTA3 purificada, o uno o varios fragmentos de los mismos, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "anticuerpo" incluye, pero no se limita a, anticuerpos tanto de origen natural como de origen no natural. Específicamente, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos policlonales y monoclonales, y fragmentos de unión de los mismos. Además, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos quiméricos y anticuerpos completamente sintéticos, y fragmentos de los mismos. Los anticuerpos policlonales y monoclonales pueden ser "purificados", lo que significa que los anticuerpos policlonales y monoclonales están libres de cualquier otro anticuerpo. Según se utiliza en la presente memoria, anticuerpo parcialmente purificado significa
15 una composición de anticuerpos que comprende anticuerpos que se unen específicamente a la proteína IRTA de la invención sujeto, y consta de menos impurezas de proteína que el suero del cual derivan los anticuerpos. Una impureza de proteína es una proteína distinta de los anticuerpos específicos para la proteína IRTA de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos parcialmente purificados pueden ser una preparación de IgG.

20 Los anticuerpos policlonales (anticuerpos anti-IRTA) se pueden producir mediante la inyección a un animal anfitrión tal como un conejo, rata, cabra, ratón u otro animal del inmunógeno o los inmunógenos de esta invención, p. ej. una IRTA3 humana purificada descrita más abajo. Los sueros se extraen del animal anfitrión y se escrutan para obtener anticuerpos policlonales que son específicos para el inmunógeno. Los métodos de escrutinio de anticuerpos policlonales son bien conocidos para los expertos normales en la técnica tales como los descritos en Harlow y Lane Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, Nueva York: 1988)

25 Los anticuerpos monoclonales anti-IRTA de la presente invención pueden ser producidos mediante la inmunización, por ejemplo, de ratones con un inmunógeno (el polipéptido IRTA o fragmentos del mismo descritos en la presente memoria). A los ratones se les inocula por vía intraperitoneal una cantidad inmunogénica del inmunógeno descrito anteriormente y a continuación se refuerza con cantidades similares de inmunógeno. Se recogen los bazo de los ratones inmunizados unos pocos días después del refuerzo final y se prepara una suspensión de células a partir de
30 los bazo para su uso en la fusión.

Los hibridomas se pueden preparar a partir de los esplenocitos y un compañero tumoral murino utilizando la técnica de hibridación de células somáticas general de Kohler, B. y Milstein, C., Nature (1975) 256: 495-497. Se pueden utilizar en la hibridación las líneas de mieloma murino disponibles, tales como las de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA. Básicamente, la técnica implica
35 la fusión de las células tumorales y los esplenocitos utilizando un fusógeno tal como polietilenglicol. Después de la fusión las células se separan del medio de fusión y se cultivan en un medio de crecimiento selectivo, tal como medio HAT, para eliminar células parentales no hibridadas. Los hibridomas se pueden expandir, si se desea, y los sobrenadantes se pueden analizar por procedimientos de inmunoanálisis convencionales, por ejemplo radioinmunoanálisis, utilizando el agente inmunizante como antígeno. Los clones positivos se pueden caracterizar
40 adicionalmente para determinar si satisfacen los criterios de los anticuerpos de la invención.

Los hibridomas que producen tales anticuerpos se pueden hacer crecer *in vitro* o *in vivo* utilizando procedimientos conocidos. Los anticuerpos monoclonales se pueden aislar de los medios de cultivo o de los fluidos corporales, según corresponda, por medio de procedimientos de purificación de inmunoglobulinas convencionales tales como precipitación con sulfato de amonio, electroforesis en gel, diálisis, cromatografía y ultrafiltración, si se desea.

45 En la práctica de la presente invención cualquiera de los anticuerpos descritos anteriormente se puede marcar con un marcador detectable. En una realización, el anticuerpo marcado es un anticuerpo marcado purificado. El término "anticuerpo" incluye, a modo de ejemplo, anticuerpos tanto naturales como no naturales. Específicamente, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos policlonales y monoclonales, y fragmentos de los mismos. Además, el término "anticuerpo" incluye anticuerpos quiméricos y anticuerpos completamente sintéticos, y fragmentos de los mismos.
50 Los "radicales detectables" que funcionan como marcas detectables son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, una marca fluorescente, un átomo radiactivo, un ion paramagnético, biotina, una marca quimioluminiscente o una marca que se puede detectar a través de una etapa enzimática secundaria o de unión. La etapa enzimática secundaria o de unión puede comprender el uso de digoxigenina, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, fluoresceína o estreptavidina/biotina. Los métodos de marcaje de anticuerpos son bien conocidos en la técnica.
55

Los métodos de recuperación de suero de un sujeto son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos de purificación parcial de anticuerpos también son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, a modo de ejemplo, filtración, cromatografía de intercambio iónico, y precipitación.

Los anticuerpos policlonales y monoclonales de la invención se pueden marcar con un marcador detectable. En una realización, el anticuerpo marcado es un anticuerpo marcado purificado. El marcador detectable puede ser, por ejemplo, un marcador radiactivo o fluorescente. Los métodos de marcaje de anticuerpos son bien conocidos en la técnica.

5 La determinación de si los anticuerpos policlonales y monoclonales de la presente invención se unen a las células, por ejemplo, células cancerosas, que expresan una proteína IRTA y forman un complejo con una o más de las proteínas IRTA descritas en la presente memoria, o fragmentos de las mismas, en la superficie de dichas células, se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la realización preferida, la determinación se lleva a cabo de acuerdo con métodos de citometría de flujo.

10 Los anticuerpos de la presente invención pueden estar unidos a una matriz insoluble tal como la utilizada en la cromatografía de afinidad. Las células que forman un complejo, es decir, se unen, con el anticuerpo policlonal o monoclonal inmovilizado se pueden aislar por medio de métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el aislamiento puede comprender cromatografía de afinidad utilizando el anticuerpo inmovilizado.

15 Alternativamente, el anticuerpo puede ser un anticuerpo libre. En este caso, el aislamiento puede comprender la clasificación de células utilizando anticuerpos primarios o secundarios marcados. Tales métodos de clasificación de células son convencionales y son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Esta invención proporciona un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 purificada. En una realización preferida del anticuerpo anti-IRTA, la proteína IRTA es una proteína IRTA humana. La proteína IRTA puede ser cualquier proteína IRTA de mamífero, incluyendo una proteína IRTA murina. En una realización adicional de cualquiera de los anticuerpos descritos anteriormente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otra realización, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal murino o un anticuerpo monoclonal humanizado. Según se utiliza en la presente memoria, "humanizado" representa un anticuerpo que tiene características de un anticuerpo humano, siendo dicho anticuerpo de origen no natural, pero creado utilizando técnicas de hibridoma en las que el anticuerpo es de origen humano, excepto para la porción determinante antigénica, que es murina. En otra realización más, el anticuerpo es un anticuerpo policlonal.

En realizaciones preferidas, cualquiera de los anticuerpos de la presente invención se puede conjugar con un agente terapéutico. En otras realizaciones preferidas, el agente terapéutico es un radioisótopo, una toxina, un toxoide o un agente quimioterapéutico. Los anticuerpos conjugados de la presente invención se pueden administrar a un sujeto que tiene un cáncer de células B mediante cualquiera de los métodos proporcionados a continuación.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad del anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA3 humana con el fin de prevenir el crecimiento de las células cancerosas y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El anticuerpo anti-IRTA puede estar dirigido a un epítipo de una proteína IRTA3. Las proteínas IRTA pueden ser proteínas IRTA humanas o de ratón.

En realizaciones preferidas de la composición farmacéutica descrita anteriormente, las células cancerosas se seleccionan del grupo que consiste en células de linfoma de células B, de mieloma múltiple, de linfoma de células del manto, de linfoma de Burkitt, de linfoma de la zona marginal, de linfoma difuso de células grandes y de linfoma folicular. En otra realización preferida de la composición farmacéutica, las células de linfoma de células B son células de linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida de la composición farmacéutica, las células de linfoma de células B son células de linfoma no Hodgkin. Se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente eficaz para prevenir la expresión en exceso de una proteína IRTA humana y un portador farmacéuticamente aceptable idóneo. En una realización preferida de la composición farmacéutica el oligonucleótido es una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína IRTA3.

La proteína IRTA puede ser una proteína IRTA humana o de ratón.

Según se utiliza en la presente memoria, "neoplasia maligna" significa susceptible de metastatizar. Según se utiliza en la presente memoria, "células tumorales" son las células que se originan a partir de un tumor, es decir, a partir de un nuevo crecimiento de tejido diferente o anormal. Las células tumorales y las células cancerosas pueden existir como parte de la masa tumoral, o pueden existir como células que flotan libremente, desprendidas de la masa tumoral a partir de la cual se originan.

Según se utiliza en la presente memoria, las células malignas incluyen, pero no se limitan en modo alguno a, linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular. El linfoma de células B es linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT) o es linfoma no Hodgkin.

Según se utiliza en la presente memoria, "sujeto" es cualquier animal o animal modificado artificialmente. Los animales modificados artificialmente incluyen, pero no se limitan a, ratones SCID con sistemas inmunitarios

humanos. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Esta invención proporciona un método de diagnóstico de neoplasia maligna de células B que comprende una reordenación cromosómica Iq21 en una muestra de un sujeto que comprende:

- 5 a) poner en contacto la muestra obtenida del sujeto con un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 purificada capaz de unirse específicamente con una proteína IRTA3 humana sobre una superficie celular de una célula cancerosa en condiciones que permiten la unión del anticuerpo con la proteína IRTA3 humana sobre la superficie celular de la célula cancerosa, en donde el anticuerpo está marcado con un marcador detectable; y b) detectar cualquier unión en la etapa (a), en donde la detección de unión indica un diagnóstico de neoplasia maligna de células B en la muestra.

- 10 En una realización del método de diagnóstico descrito anteriormente de neoplasia maligna de células B, la proteína IRTA es IRTA3.

- 15 En otra realización del método, la proteína IRTA es la proteína IRTA humana o de ratón. En una realización adicional la proteína IRTA es purificada. En una realización preferida de este método, la neoplasia maligna de células B se selecciona entre el grupo que consiste en linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular. En otra realización más de este método, el linfoma de células B es linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida de este método, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin.

- 20 Se describe un método para detectar la proteína IRTA humana en una muestra que comprende: a) poner en contacto la muestra con cualquiera de los anticuerpos anti-IRTA descritos anteriormente bajo condiciones que permitan la formación de un complejo entre el anticuerpo y la IRTA en la muestra; y b) detectar el complejo formado en la etapa (a), detectando de ese modo la presencia de IRTA humana en la muestra. En una realización la proteína IRTA detectada puede ser una proteína IRTA3, que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18C-1-18C-2. Como se ha descrito anteriormente en este documento, la detección del complejo formado se puede conseguir mediante el uso de anticuerpos marcados con un marcador detectable y la determinación de la presencia del complejo marcado.
- 25

- 30 La detección de la proteína IRTA humana en una muestra de un sujeto es otro método de diagnóstico de neoplasia maligna de células B en un sujeto. En una realización de este método de diagnóstico, la neoplasia maligna de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular. En otra realización adicional de este método, el linfoma de células B es linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida de este método, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin.

- 35 Esta invención proporciona la utilización de un tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B, que comprende administrar al sujeto una cantidad de anticuerpo anti-IRTA eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA con el fin de evitar el crecimiento de las células cancerosas y un portador farmacéuticamente aceptable, tratando de este modo al sujeto. El crecimiento y la proliferación de las células cancerosas es inhibido de ese modo y las células cancerosas mueren. En una realización de la utilización anteriormente descrita, la proteína IRTA es IRTA3 humana.

- 40 En una realización preferida de la utilización descrita anteriormente para el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B, el anticuerpo anti-IRTA es un anticuerpo monoclonal. En otra realización del método, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal murino o un anticuerpo monoclonal humanizado. El anticuerpo puede ser un anticuerpo quimérico. En una realización adicional, el anticuerpo anti-IRTA es un anticuerpo policlonal. En una realización, el anticuerpo policlonal puede ser un anticuerpo policlonal murino o humano. En una realización preferida, el cáncer de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular. En otra realización preferida, el linfoma de células B es linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En una realización preferida adicional, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin. En una realización preferida del método de tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B descrito anteriormente, la administración de la cantidad de anticuerpo anti-IRTA eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA es mediante liberación intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intralinfática, intramuscular, intralesional, parenteral, epidural, subcutánea; por infusión, por medio de liberación mediada por liposomas, liberación en aerosol; tópica, oral, nasal, anal, ocular u ótica. En otra realización preferida de los métodos descritos anteriormente, el anticuerpo anti-IRTA se puede conjugar con un agente terapéutico. En otras realizaciones preferidas, el agente terapéutico es un radioisótopo, una toxina, un toxoide o un agente quimioterapéutico.
- 45
- 50

- 55 Se describe una utilización para tratar a un sujeto que tiene un cáncer de células B, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia capaz de hibridar específicamente con una molécula de ARNm que codifica una proteína IRTA humana con el fin de evitar la expresión en exceso de la proteína IRTA humana, con el fin de detener el crecimiento celular o de inducir la muerte celular de las células cancerosas que expresan la proteína o las proteínas IRTA y un portador farmacéuticamente aceptable. Tratando de

ese modo al sujeto.

En una realización de la utilización descrita anteriormente para el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer de células B, la proteína IRTA es la proteína IRTA3 humana. En una realización preferida, el cáncer de células B se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfoma de la zona marginal, linfoma difuso de células grandes y linfoma folicular. En otra realización preferida, el linfoma de células B es linfoma de células B de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida más, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin. En realizaciones de cualquiera de los oligonucleótidos descritos anteriormente de moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína IRTA3, el ácido nucleico puede ser ADN genómico o ADNc. En una realización adicional preferida del método de tratamiento descrito anteriormente para tratar un sujeto que tiene un cáncer de células B, la administración de la cantidad de oligonucleótido eficaz para prevenir la expresión en exceso de la proteína IRTA humana mediante liberación es intravenosa, intraperitoneal, intratecal, intralinfática, intramuscular, intralesional, parenteral, epidural, subcutánea; por infusión, mediante liberación mediada por liposomas, liberación en aerosol; tópica, oral, nasal, anal, ocular u ótica. En una realización de los métodos descritos anteriormente, el oligonucleótido se puede conjugar con un agente terapéutico. En otras realizaciones preferidas, el agente terapéutico es un radioisótopo, una toxina, un toxoide o un agente quimioterapéutico.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de los oligonucleótidos o de los anticuerpos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la invención sujeto una "cantidad eficaz" es cualquier cantidad de un oligonucleótido o un anticuerpo que, cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad o anomalía contra las que el oligonucleótido o anticuerpo son eficaces, causa una reducción, remisión o regresión de la enfermedad o anomalía. En la práctica de esta invención, el "portador farmacéuticamente aceptable" es cualquier portador fisiológico conocido para los expertos normales en la técnica útil en la formulación de composiciones farmacéuticas.

Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a tampón fosfato 0,01-0,1 M y preferiblemente 0,05 M o solución salina al 0,8%. Adicionalmente, tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones, y emulsiones acuosas o no acuosas. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los portadores parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer con lactato añadido o aceites fijados. Los vehículos intravenosos incluyen fluidos y reponedores de nutrientes, reponedores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. También pueden estar presentes otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

En una realización preferida, el portador farmacéutico puede ser un líquido y la composición farmacéutica estaría en forma de una solución. En otra realización igualmente preferida, el portador farmacéuticamente aceptable es un sólido y la composición está en la forma de un polvo o un comprimido. En una realización adicional, el portador farmacéutico es un gel y la composición está en forma de un supositorio o una crema. En una realización adicional, el compuesto se puede formular como parte de un parche transdérmico farmacéuticamente aceptable.

Un portador sólido puede incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, antiapelmazantes, coadyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente hasta 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

Los portadores líquidos se utilizan en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene parcialmente aditivos como los anteriores, p. ej., derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihidroxilados, p. ej. glicoles) y sus derivados, y aceites (p. ej., aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son útiles en composiciones estériles en forma líquida para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente

farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden utilizar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Los compuestos se pueden preparar como una composición

10 sólida estéril que se puede disolver o suspender en el momento de la administración utilizando agua estéril, solución salina, u otro medio inyectable estéril apropiado. Se pretende que los portadores incluyan los aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos necesarios e inertes.

15 La composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido o el anticuerpo se puede administrar oralmente en forma de una solución o suspensión estéril que contiene otros solutos o agentes de suspensión, por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa para hacer la solución isotónica, sales biliares, acacia, gelatina, monooleato de sorbitán, polisorbato 80 (ésteres oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con óxido de etileno) y similares.

20 La composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido o el anticuerpo también se puede administrar por vía oral en forma de una composición líquida o sólida. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones, y suspensiones estériles.

25 Las dosificaciones óptimas que se van a administrar pueden ser determinadas por los expertos en la técnica, y variarán con el inhibidor concreto en uso, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el progreso del estado de enfermedad o anomalía. Otros factores que dependen del sujeto concreto a tratar darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad del sujeto, el peso, el sexo, la dieta y el tiempo de administración.

Esta invención se entenderá mejor a partir de los Detalles Experimentales siguientes. Sin embargo, un experto en la

25 técnica apreciará fácilmente que los métodos y resultados específicos comentados son meramente ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones siguientes.

DETALLES EXPERIMENTALES

Primera serie de experimentos

30 El análisis molecular de las translocaciones cromosómicas asociadas con el mieloma múltiple (MM) ha indicado que la patogénesis de esta neoplasia maligna puede ser heterogénea, estando asociada con varios oncogenes distintos incluyendo BCL-1, MUM-1 y FGFR3. Las anomalías estructurales del cromosoma 1q21, incluyendo las translocaciones con el cromosoma 14q32, representan aberraciones citogenéticas frecuentes asociadas con el mieloma múltiple. Con el fin de identificar los genes implicados en estas translocaciones, se clonaron las regiones del punto de rotura correspondientes a ambos derivados de una t(1;14)(q21;q32) detectable en la línea celular de plasmacitoma humano FR4. El análisis de las secuencias del punto de rotura mostró que implicaban una recombinación recíproca entre el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) en 14q32 y secuencias desconocidas en 1q21. El locus normal correspondiente a la región 1q21 implicada en la translocación se clonó y se identificaron los genes adyacentes a la región del punto de rotura por medio de una estrategia de captura del exón. Se encontraron dos genes, localizados a una distancia de 20 Kb entre sí, en la región que abarcaba el punto de rotura en 1q21. El primer gen, denominado MUM-2 (mieloma múltiple 2) se expresa como un transcrito de ARNm de 2,5 Kb detectable en el bazo y los ganglios linfáticos. La clonación y secuenciación del ADNc de MUM-2 completo pronostica una glicoproteína de la superficie celular de 515 aminoácidos que contiene cuatro dominios de tipo Ig extracelulares, uno transmembrana y un dominio citoplasmático y que comparten 37% de identidad (51% de homología) con el receptor I gamma de Fc sobre sus tres primeros dominios extracelulares. En las células FR4, los puntos de rotura de la translocación interrumpen el dominio codificante de MUM-2 y lo yuxtaponen al locus IgH en la misma orientación transcripcional. Como consecuencia, los transcritos MUM-2 específicos de FR4 estructuralmente anormales (3,0, 5,2 y 6,0 Kb) en los ganglios linfáticos y el bazo codifican una proteína con un dominio extracelular que contiene seis dominios de tipo Ig homólogos a los miembros de las familias de receptores Fc gamma y de adherencia de tipo Ig. La estructura de los genes MUM-2 y MUM-3 y su participación directa en una translocación asociada a MM sugieren que estos genes codifican los receptores de la superficie celular novedosos importantes para la función de los linfocitos normales y las neoplasias malignas de las células B.

Segunda serie de experimentos

Procedimientos experimentales

Líneas celulares

55 Las líneas celulares de MM utilizadas en este estudio (FR4, U266, JJN3, EJM, SKMM1, RPMI-8226, XG1, XG2, XG4, XG6, XG7) han sido referidas previamente (Tagawa et al., 1990), (Jernberg et al., 1987), (Hamilton et al., 1990);

Jackson et al., 1989), (Eton et al., 1989), (Zhang et al., 1994). La línea celular FR4 se estableció en el laboratorio de uno de los autores (S.T.). Las líneas celulares U266, JLN3 y EJM fueron donaciones del Dr. K. Nilsson (Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia) y la línea celular SKMM-1 fue una donación A.N. Houghton (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, NY). Las cinco líneas de células XG se obtuvieron del Dr. Bernard Klein y se cultivaron en presencia de 1 ng/ml de IL-6 humana recombinante como se ha descrito previamente (Zhang et al., 1994). Las líneas celulares BL con anomalías 1q21 se han descrito previamente (Polito et al., 1995), (Magrath et al., 1980) y se cultivaron en RPMI, FCS al 10%.

Selección de la biblioteca genómica y de ADNc y análisis de la secuencia de ADN

Se construyeron dos bibliotecas genómicas a partir de ADN genómico de FR4 por medio de digestión completa con BamHI o por medio de digestión parcial con Sau3AI y posterior ligación de las fracciones purificadas en gel en el vector de fago 1DASH-II (Stratagene). La biblioteca de BamHI se escrutó con una sonda XhoI-BamHI de 4,2 kb derivada del locus de Ca y la biblioteca Sau3AI se escrutó con una sonda 5'Sa descrita previamente (Bergsagel et al., 1996). Se escrutó una biblioteca de ADN de placenta humana (Stratagene) con una sonda 1.0EH (Figuras 8A-8C) para obtener el locus 1q21 de la línea germinal. El escrutinio de la biblioteca y el aislamiento de la placa se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos establecidos (Sambrook et al., 1989). Los clones de ADNc de *IRTA1* e *IRTA2* se aislaron a partir de una biblioteca de ADNc oligo-dT/cebada al azar construida a partir de ARN de bazo humano normal (Clontech). La sonda de ADNc de *IRTA1* utilizada para el escrutinio de la biblioteca se obtuvo a partir de la RT-PCR de ADNc de bazo humano utilizando los cebadores que flanquean los exones 1 y 3. La secuenciación del ADN se llevó a cabo en un secuenciador automatizado ABI 373 (Applied Biosystems). Las búsquedas de homología de secuencia se llevaron a cabo a través del servidor de correo electrónico BLAST en el Centro Nacional de Información Biotecnológica, Bethesda, MD.

Aislamiento de PAC y YAC y captura de exones

Los clones de PAC humanos se obtuvieron mediante escrutinio de una biblioteca PAC humana aplicada sobre membranas de nailon (Research Genetics), con la sonda de 1,0 EH (Figuras 8A-8C). Se escrutó la biblioteca de YAC humanos Zeneca (antes TCI) (Anand et al., 1990) obtenida del United Kingdom Human Genome Mapping Resource center (UK-HGMP) utilizando una estrategia de agrupamiento basada en la PCR. La captura de exones se realizó utilizando el sistema de captura de exones (Gibco BRL), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Aislamiento de clones finales de PAC/YAC, electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) y análisis de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH)

La extracción de ADN de PAC se realizó de acuerdo con los métodos de lisis alcalina convencionales (Drakopoli N et al., 1996). Se utilizó un método de PCR vectorette para aislar sondas terminales de PAC y YAC (Riley et al., 1990), como se ha descrito previamente (Iida et al., 1990). El análisis de PFGE se realizó de acuerdo con protocolos convencionales (Drakopoli N et al., 1996) utilizando el sistema CHEF Mapper (BioRad, Hercules, CA). El marcaje con biotina del ADN de PAC, la preparación de cromosomas y FISH se realizaron como se ha descrito previamente (Rao et al., 1993).

Análisis de transferencia Southern y Northern, RACE y RT-PCR

Los análisis de transferencia Southern y Northern se realizaron como se ha descrito previamente (Neri et al., 1991). Para los análisis de transferencia Northern se preparó el ARN total por el método del tiocianato de guanidinio y se seleccionó el ARN poli(A) utilizando cuentas recubiertas con poli(T) (Kit Oligotex de Qiagen). Para las transferencias Northern, se cargaron 2 mg de ARN poli(A) por calle. Se obtuvieron filtros Northern de múltiples tejidos de Clontech. La RACE se realizó utilizando el kit de Amplificación de ADNc Marathon (Clontech) y ADNc de bazo Marathon-Ready. La síntesis de la primera hebra de ADNc se realizó utilizando el sistema SuperScript RT-PCR (Gibco BRL).

Hibridación *in situ*

Se transcribieron sondas de ARNc antisentido y efectoras que contenían digoxigenina con ARN polimerasa T3 y T7, respectivamente, a partir de plásmidos pBluescript KS+ linealizados que contenían la región codificante de los ADNc (nucleótidos 62-1681 de *IRTA1* y 18 a 2996 de *IRTA2*.) Se congeló instantáneamente tejido tonsilar humano hiperplásico extirpado quirúrgicamente de niños del Babies Hospital, Columbia Presbyterian Medical Center en hielo seco en polvo. Las secciones del criostato se almacenaron durante varios días a -80 grados C antes del procesamiento. La hibridación no radiactiva *in situ* se realizó esencialmente como se ha descrito (Frank et al., 1999), excepto que el tiempo de fijación en paraformaldehído al 4% se aumentó a 20 minutos, y se omitió el tratamiento con proteinasa K. La rigurosidad de la hibridación fue de 68 grados C, en 5X SSC, formamida al 50%. La tinción de los anticuerpos anti-digoxigenina conjugados con fosfatasa alcalina se desarrolló con el sustrato BCIP/NBT.

Transfección, inmunoprecipitación y transferencia Western.

Se transfectaron de manera transitoria células 293 (ATCC), cultivadas en DMEM, FCS al 10%, de acuerdo con el método de fosfato de calcio convencional, con constructos de expresión transitoria pMT2T y pMT2T-*IRTA1*/Ca. Este último fue generado utilizando el producto de la RT-PCR de *IRTA1*/Ca de FR4. Las células (2×10^6 de transfectantes

y 2×10^7 de líneas celulares restantes) se solubilizaron en tampón de lisis Triton X-100 (NaCl 150 mM, Tris-HCl 10 mM [pH 7,4], TX-100 al 1%, BSA al 0,1%) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasa (Roche Biochemicals). Los productos lisados se incubaron a 4°C durante 2 horas con 4 mg/ml del anticuerpo monoclonal Núm. 117-332-1 (Yu et al., 1990) (Tanox Biosystems, Inc, Houston, Texas) que se originaron contra la porción extracelular del péptido de membrana IgA. Los complejos inmunitarios se aislaron con proteína G-Sepharose (Pharmacia) antes de la electroforesis sobre geles en gradiente al 10-20% de Tris-HCl (BioRad) y de la inmunotransferencia, utilizando 15 mg/ml del anticuerpo Núm. 117-332-1. Los resultados se visualizaron por medio de ECL (Amersham).

RESULTADOS

10 Clonación Molecular de la t(1;14)(q21;q32)

Las translocaciones cromosómicas que involucran al locus de la cadena pesada de Ig (IGH) se producen a menudo dentro o cerca de regiones de cambio de IgH como resultado de eventos de recombinación de cambio "ilegítimos" (Dalla-Favera et al., 1983; Chesi et al., 1996; Chesi et al., 1998). Los puntos de rotura se pueden detectar mediante análisis de hibridación por transferencia Southern como alelos reordenados en los que las secuencias de la región constante (C_H) de IGH han perdido su asociación sinténica con las secuencias de la región de unión (J_H) de IGH y de cambio 5' (S) (Dalla-Favera et al., 1983; Neri et al., 1988; Neri et al., 1991; Bergsagel et al., 1995). Este análisis ha llevado a la identificación de varios compañeros cromosómicos para el locus IgH en B-NHL y MM (Taub et al., 1982; Dalla-Favera et al., 1983; Neri et al., 1988; Neri et al., 1991; Ye et al., 1993; Chesi et al., 1996; Richelda et al., 1997; Iida et al., 1997; Dyomin et al., 1997; Dyomin et al., 2000). Los autores de la presente invención emplearon la misma estrategia con el fin de clonar la región del punto de rotura de 1q21 en FR4, una línea celular de mieloma que porta una t(1;14)(q21;q32), según lo determinado por análisis citogenético (Tagawa et al., 1990; Taniwaki M, resultados no publicados). Dos "fragmentos ilegítimamente reordenados se identificaron en el locus de la cadena pesada $C\alpha$ en FR4 mediante análisis de transferencia Southern (datos no mostrados), y se clonaron a partir de bibliotecas de fagos construidas a partir de ADN genómico de FR4. El mapeo de restricción, la hibridación por transferencia Southern y la secuenciación de nucleótidos parcial de dos fagos genómicos (clones lambda FR4B-5 y λ FR4S-a, Figura 8A) demostraron que contenían los puntos de rotura cromosómicos de una translocación equilibrada recíproca entre el locus $C\alpha_1$ en 14q32 y secuencias distintas de TGH. A continuación se utilizó una sonda (1.0EH) que representaba estas secuencias distintas de IgH (Figura 8A) para clonar el correspondiente locus genómico normal a partir bibliotecas genómicas humanas del cromosoma artificial del fago P1 (PAC), y el cromosoma artificial de levadura (YAC). El análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH) de las propagaciones de la metafase humana normal utilizando el clon PAC no quimérico de 100 kb 49A16 que abarca la región del punto de rotura (véase más abajo, Figura 13), identificó el locus cromosómico compañero como derivado de la banda 1q21 (Figura 8C). El mapeo de un único locus dentro del cromosoma 1 se confirmó por hibridación de dos sondas no repetitivas a ADN de un panel de híbridos de células somáticas representativo de cromosomas humanos individuales (datos no mostrados). Estos resultados fueron compatibles con la clonación de secuencias que abarcan la t(1;14)(q21;q32) en FR4.

El análisis de secuencia de las regiones de punto de rotura en los cromosomas derivados y el alineamiento con los loci 14q32 y 1q21 de la línea germinal revelaron que el punto de rotura se había producido en el intrón entre $CH3$ y el exón transmembrana de $C\alpha_1$ en el cromosoma 14. Aunque la región del punto de rotura estaba desprovista de secuencias señal de recombinación (RSS) o secuencias de señal de cambio (Kuppers et al., 1999), la secuencia CTTAAC (subrayada en la Figura 8B) estaba presente en ambos cromosomas 14 y 1 de la línea germinal en la unión del punto de rotura. Una copia de esta secuencia estaba presente en cada uno de los cromosomas derivados, con una ligera modificación en la copia der(1) (mutación puntual en el último nucleótido: C a G). Los nucleótidos AT que preceden a CTTAAC en el cromosoma 1 también estaban presentes en ambos cromosomas derivados (Figura 8B). La translocación no dio lugar a ninguna pérdida de secuencias en el cromosoma 1. Por otro lado, en la porción del cromosoma 14 de der(1) los autores de la presente invención observaron dos deleciones aguas arriba de la unión del punto de rotura: una deleción de 16 nucleótidos (GGCACCTCCCCTTAAC) y una deleción de 4 nucleótidos (TGCA) 6 nucleótidos aguas arriba (Figura 8B). Estas observaciones indican que la t(1;14)(q21;q32) en las células FR4 representa una translocación recíproca equilibrada posiblemente facilitada por la presencia de secuencias homólogas. (CTTAAC) en ambos cromosomas.

50 La región del punto de rotura de 1q21 contiene genes que codifican nuevos miembros de la superfamilia de receptores de inmunoglobulina

Los autores de la presente invención investigaron a continuación si la región del cromosoma 1q21 que abarca el punto de rotura de la translocación en FR4 contiene una unidad transcripcional. El ADN de los clones de PAC parcialmente solapantes 49A16 y 210K22 (Figura 13) fueron clonados por medio de "pistola génica" en plásmidos, secuenciados y analizados para determinar la homología con genes conocidos en bases de datos del genoma humano. Paralelamente, se buscaron los genes candidato en el PAC 49A16 por medio de una estrategia de captura de exones (Church et al., 1994).

60 El mapeo de los exones candidato sobre los clones genómicos de 1q21 reveló que el punto de rotura de FR4 se había producido entre dos exones atrapados (véase más abajo, Figura 13), que pertenecían al mismo transcrito, ya que podrían estar conectados por RT-PCR utilizando ARN de bazo. A continuación, se utilizó este producto de RT-

PCR como sonda para escrutar una biblioteca de ADNc de bazo con el fin de aislar clones completos correspondientes a este transcrito. Se identificaron dos conjuntos de clones de ADNc, que pertenecían a dos transcritos distintos y que compartían una identidad de secuencia de ARNm de 76% dentro de la región de la sonda de 443 pb. Los clones de ADNc completos para ambos transcritos se obtuvieron mediante amplificación rápida de extremos de ADNc (RACE) en ADNc de bazo humano que generó productos de extensión 5' y 3'.

La estructura esquemática del ADNc que representa el primer transcrito se representa en la Figura 9A. El uso alternativo de los tres posibles sitios de poliadenilación en su región no traducida da lugar a tres especies de ARNm de 2,6, 2,7 y 3,5 kb, que codifican la misma supuesta proteína de 515-aminoácidos (Figura 9A). Las características pronosticadas de esta proteína incluyen un péptido señal, de acuerdo con la regla [-3, -1] (von Heijne, 1986), cuatro dominios extracelulares de tipo Ig que llevan tres sitios de glicosilación potenciales unidos a (N) de asparragina (Figura 9A), uno transmembrana de 16 aminoácidos y un dominio citoplasmático de 106 aminoácidos, con tres supuestos dominios de unión de homología 2 a Src (SH2) consenso (Unkeless y Jin, 1997) (Figura 10B). Estos dominios de unión a (SH2) muestran características de motivos tanto ITAM (Motivo Inmunorreceptor basado en la Activación de Tirosina D/EX₇D/EX₂YXXL/IX₆₋₈YXXL/I; donde X indica los residuos no conservados) (Reth, 1989) como motivos ITIM (Motivo de Inhibición de Inmunorreceptor basado en Tirosina - 5/V/L/IYXXL/V, donde X indica residuos no conservados) (Unkeless y Jin, 1997). Como se muestra en la Figura 10B, los primeros dos dominios de unión a SH2 están espaciados por 8 aminoácidos, en consonancia con el motivo ITAM consenso. A diferencia del consenso, el residuo glutamato (E) se posiciona cuatro en lugar de dos aminoácidos antes de la primera tirosina (Y) (Figura 10B), y la posición +3 con respecto a la tirosina (Y) está ocupada por valina (V) en lugar de leucina (L) o isoleucina (I) (Cambier, 1995). Los tres dominios se ajustan al consenso ITIM y cada uno está codificado por un exón separado, como es el caso de ITIM. Así, su disposición puede dar lugar a tres ITIM o posiblemente a un ITAM y un ITIM. La estructura general de esta proteína sugiere que representa un nuevo receptor transmembrana de la superfamilia de Ig y por lo tanto se denominó IRTA1 (gen 1 Asociado a la Translocación del Receptor Inmunitario 1).

El segundo ADNc comparte homología con *IRTA1* (68% de identidad de nucleótidos para la longitud del mensaje de IRTA1 que codifica su dominio extracelular) y fue denominado *IRTA2*. El locus *IRTA2* es más complejo que *IRTA1* y se transcribe en tres isoformas de ARNm principales (*IRTA2a*, *IRTA2b*, *IRTA2c*) de diferente peso molecular (2,8, 4,7 y 5,4 kb respectivamente), cada uno con una propia única región no traducida 3' (Figura 9B). Adicionalmente, un transcrito de 0,6 kb (Figura 12A) surge del uso de una señal de poliadenilación temprana en el nucleótido 536 de *IRTA2*. Las tres isoformas de la proteína *IRTA2* pronosticadas codificadas por estos transcritos comparten una secuencia de aminoácidos común hasta el residuo 560, que presenta un péptido señal común y seis dominios de tipo Ig extracelulares (Figura 9B). *IRTA2a* codifica una glicoproteína secretada de 759 aa con ocho dominios de tipo Ig seguido de 13 aminoácidos predominantemente polares únicos en su extremo C. *IRTA2b* diverge de *IRTA2a* en el residuo de aminoácido 560, y se extiende a lo largo de un corto tramo de 32 residuos adicionales, cuyo carácter hidrófobo es compatible con su acoplamiento a la membrana plasmática a través de un ancla de GPI (Ferguson y Williams, 1988). *IRTA2c* es la isoforma más larga cuya secuencia se desvía de *IRTA2a* en el aminoácido 746. Codifica una glicoproteína transmembrana de tipo I de 977 aa con nueve dominios de tipo Ig extracelulares, que alberga ocho sitios de glicosilación unidos a N potenciales, uno transmembrana de 23 aminoácidos y un dominio citoplásmico de 104 aminoácidos con tres motivos de unión a SH2 consenso (Figura 10B). Cada uno de los sitios de unión a SH2 en *IRTA2c* coincide con el consenso ITIM (Figura 10B) y es codificado por un exón separado. Estos rasgos sugieren que *IRTA2c* es un receptor transmembrana novedoso de la superfamilia de Ig con isoformas secretadas y unidas a GPI.

Homología entre las proteínas IRTA y los receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas

El alineamiento de aminoácidos de la totalidad de los dominios extracelulares de las proteínas *IRTA1* e *IRTA2* entre sí y con otros miembros de la superfamilia de Ig reveló una homología notable entre ellos (identidad de 47% y similitud de 51%) y una homología inferior, pero llamativa con la familia de proteínas receptoras de Fc gamma. Esta homología era más fuerte en las posiciones de aminoácidos conservados entre las diferentes clases de receptores de Fc. Entre los receptores de Fc, el receptor de IgG de la alta afinidad FCGRI (CD64) compartió los más altos niveles de homología con los tres primeros dominios Ig de *IRTA1* e *IRTA2* (identidad de 37% y similitud de 50%) a lo largo de toda su porción extracelular (Figura 10A). Se observaron niveles inferiores de homología entre las proteínas *IRTA* y los dominios extracelulares de otras moléculas de la superficie celular, incluyendo la molécula de adherencia endotelial de plaquetas humanas (PECAM1), la molécula de adherencia celular de linfocitos B (CD22) y la glicoproteína biliar 1 (BGP1) (22-25% de identidad, 38-41% de homología).

No existe homología aparente entre las *IRTA* y los miembros de la familia de receptores de Fc en sus dominios citoplásmicos. En contraste, existe una homología de aminoácidos significativa entre *IRTA1* y PECAM1 (identidad de aminoácidos de 31% y homología de 45%), *IRTA2c* y BGP1 (identidad de 30%, homología de 35%) e *IRTA2c* y PECAM1 (28% de identidad, 50% de homología) (Figura 10B). Estas homologías sugieren el empleo de rutas de señalización aguas abajo similares por parte de estas proteínas diferentes.

IRTA1 e *IRTA2* normalmente se expresan en subpoblaciones específicas de células B

El patrón de expresión normal de los ARNm de *IRTA1* e *IRTA2* se analizó primero por hibridación de transferencia de Northern del ARN derivado de diferentes tejidos humanos normales y de las líneas celulares humanas que representan diferentes linajes hematopoyéticos y etapas de desarrollo de células B.

5 Se detectó la expresión de *IRTA1* a un nivel muy bajo en ARN de bazo y ganglios linfáticos humanos (Figura 11A, panel izquierdo) y fue indetectable en todos los otros tejidos humanos analizados, incluyendo el hígado fetal, médula ósea, pulmón, placenta, intestino delgado, riñón, hígado, colon, músculo esquelético, corazón y cerebro (datos no mostrados). Entre las líneas de células B, la expresión de *IRTA1* estaba ausente en líneas de células que representan células pre-B y células B del centro germinal, células plasmáticas y células de origen eritroide, células T y mieloide (datos no mostrados, véase Materiales y Métodos). La expresión fue detectable a niveles muy bajos
10 solamente en líneas celulares linfoblastoides (LCL) inmortalizadas con EBV, que representan una subpoblación (inmunoblastos) situada aguas abajo de las células B del centro germinal en la diferenciación de células B. Sin embargo, la expresión se indujo en células ER/EB privadas de estrógeno que, al estar inmortalizadas por un genoma de EBV recombinante en el que el gen EBNA2 se fusiona con el receptor de estrógeno, proliferan en presencia de estrógeno, mientras se detienen en la fase G₀/G₁ tras la privación de estrógeno (Kempkes et al., 1995). La expresión
15 de *IRTA1* era apenas detectable en estas células en presencia de estrógeno, pero fue inducida (10 veces) después de la detención G₀/G₁ tras la retirada de estrógenos (Figura 11A, panel derecho). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que *IRTA1* se expresa en una subpoblación linfoide presente en el bazo y los ganglios linfáticos y, presumiblemente, representada por células B en reposo.

20 Para investigar más el fenotipo y la distribución en los tejidos de las células que expresan *IRTA1*, los autores de la presente invención realizaron la hibridación *in situ* en tejido tonsilar humano utilizando una sonda de ADNc antisentido de *IRTA1* (Figura 11B). Se procesaron las secciones seriadas para la hibridación *in situ* con una sonda de ADNc efectora de control (Panel Núm. 1 en la figura 11B), una sonda de ADNc antisentido (Panel Núm. 2) y tinción con hematoxilina y eosina (H & E) (Panel Núm. 3) para esbozar la arquitectura del tejido linfoide. La señal de hibridación de *IRTA1* fue excluida del centro germinal y la zona de manto de los folículos y se concentró
25 característicamente en la zona perifolicular con infiltraciones en la región intraepitelial (Figuras 11B-2, 11B-4). En esta región, sólo las células B fueron positivas tal como se documenta mediante la tinción con marcadores específicos de células B (IGD, no mostrado), y mediante análisis inmunohistoquímico con anticuerpos anti-*IRTA1* y anti-B (CD20, PAX5), anti-T (CD3), y anti-monocitos (CD68) (no mostrados; G. Cattoretti et al., manuscrito en preparación.). Esta área perifolicular es la "zona marginal" equivalente a la amígdala, lo que representa un
30 compartimiento de células B funcionalmente distinta que contiene la mayoría de las células B de memoria y las células B monocitoides (de Wolf-Peters et al., 1997). Junto con el análisis de transferencia Northern de tejidos normales y líneas celulares, estos resultados indican que *IRTA1* se expresa en una subpoblación de células B maduras en reposo topográficamente ubicada en la región perifolicular e intraepitelial, sitios ricos en células B de memoria.

35 En el caso de *IRTA2*, el análisis de transferencia Northern detectó todas las especies empalmadas alternativamente en ARNm de ganglio linfático, bazo, médula ósea e intestino delgado humanos, con una preponderancia relativa de la isoforma *IRTA2a* (Figura 12A, panel izquierdo). Entre las líneas de células hematopoyéticas de origen linfoide y no linfoide sometidas a ensayo, la expresión de *IRTA2* se restringió a las líneas de células B con un fenotipo post-centro germinal inmunoblástico (Figura 12A, panel derecho). De manera similar a *IRTA1*, estaba ausente de las líneas
40 celulares derivadas de células pre-B, centroblastos del centro germinal, células plasmáticas, células T, células eritroides y células mieloides (Figura 12A, panel derecho).

El análisis de hibridación *in situ* de tejido tonsilar humano, utilizando el ADNc de *IRTA2* como sonda, fue compatible con los resultados del análisis de transferencia Northern. El ARNm de *IRTA2* fue excluido en gran parte de la zona del manto del centro germinal, con la excepción de unas pocas células positivas (Figuras 12B-2, 12B4). Dentro del
45 centro germinal, la zona oscura, representada por centroblastos, apareció negativa para *IRTA2*, mientras que la zona clara, rica en centrocitos, fue fuertemente positiva (Figuras 12B-2, 12B-4). Finalmente, el ARNm de *IRTA2* se detectó en la región equivalente de la "zona marginal" fuera de los folículos de los centros germinales y en las regiones intraepiteliales e interfoliculares de la amígdala. Este patrón es compatible con la especificidad de *IRTA2* para los centrocitos y las células post-B del centro germinal. Comparando sus patrones de expresión, los autores de la presente invención concluyen que ambos son específicos para las células B maduras, pero *IRTA2* tiene un patrón
50 más amplio de expresión que incluye centrocitos y células B interfoliculares, mientras *IRTA1* está restringida a las células B de la zona marginal, muy probablemente células de memoria.

Organización genómica de los genes *IRTA1* e *IRTA2*

55 Para entender las consecuencias de las anomalías 1q21 sobre la estructura y la expresión de los genes *IRTA1* e *IRTA2*, los autores de la presente invención determinaron primero la organización de sus loci genómicos. El gen *IRTA1* contiene 11 exones con un tamaño genómico total de 24,5 kb (Figura 13). Se encontró que el locus *IRTA2* abarcaba una región genómica de aproximadamente 40 kb (Figura 13). Los tres productos empalmados alternativamente de *IRTA2* comparten sus primeros 8 exones, en cuyo punto *IRTA2b* no utiliza el siguiente sitio de empalme, y termina introduciendo su región UTR 3'. Las isoformas *IRTA2a* y 2c se empalman en el exón 9, entrando
60 *IRTA2a* en su UTR 3' después del exón 11 y empalmando *IRTA2c* en el exón 12 y extendiéndose hasta el exón 18 (Figura 13).

Basándose en los datos de secuenciación, los autores de la presente invención determinaron que los genes *IRTA1* e *IRTA2* se encuentran a 21 kb el uno del otro, yuxtapuestos en la misma orientación transcripcional (Figura 13) que se extiende desde el telómero (5') hacia el centrómero (3'). En el locus 1q21, están estrechamente conectados el uno al otro, así como a tres genes adicionales que habían clonado recientemente los autores de la presente invención a través de su homología con las IRTA (I.M., manuscrito en preparación). Los cinco genes son contiguos, cubriendo una región de ~ 300 kb en 1q21. Esta región se encuentra en el intervalo entre los puntos de rotura de 1q21 referidos anteriormente. Basándose en la distancia entre clones genómicos que albergan los genes respectivos en el mapa Whitehead Institute Radiation Hybrid, se estima que el locus de *IRTA1-2* se encuentra aproximadamente a 0,8 Mb de distancia del locus *MUC1* hacia el telómero (N.P., datos no publicados; Dyomin et al., 2000; Gilles et al., 2000) y a menos de o igual a 7 Mb del locus *FCGR1IB* hacia el centrómero (N.P., datos no publicados).

La translocación t(1;14)(q21;q32) genera una proteína de fusión IRTA1/Ca₁ en la línea celular de mieloma FR4

El análisis comparativo de restricción y de la secuencia de nucleótidos de la línea germinal frente a las secuencias reordenadas de los loci Ca₁ e *IRTA1* mostró que la translocación había fusionado las secuencias en el intrón 2 del gen *IRTA1* a las secuencias intrónicas entre *CH3* y el exón transmembrana de Ca₁ en la misma orientación transcripcional (Figura 14A). Esto sugiere que, si las secuencias de *IRTA1* se expresaban en el locus translocado, el sitio donante intacto en el límite 3' del exón IRTA1 y el sitio aceptor intacto en el 5' de Ca₁ podrían ser utilizados para generar un ARNm de fusión *IRTA1/Ca₁*, y posiblemente una proteína de fusión IRTA1/Ca₁.

Con el fin de someter a ensayo esta predicción, los autores de la presente invención analizaron la expresión del ARNm de *IRTA1* en FR4 por medio de análisis de transferencia Northern utilizando una sonda de ADNc de *IRTA1* derivada del exón 1 (Figura 14A). Esta sonda detectaba un mensaje de 0,8 kb en FR4 que estaba ausente de otras líneas de células B, y era más corto que el mensaje normal de 2,5 kb detectable en células ER/EB (Figura 14B). Los autores de la presente invención clonaron este transcrito por medio de RT-PCR del ARNm de FR4 utilizando cebadores derivados de secuencias en el límite 5' del exón 1 de *IRTA1* y el límite 3' del exón citoplásmico *Cα* (Figura 14A). Se obtuvo un producto de RT-PCR de FR4, pero no de la línea celular DAKIKI que expresa la IgA de la superficie de tipo salvaje, u otras líneas celulares que carecen de una translocación t(1;14) (datos no mostrados). El análisis de secuenciación directa del producto de PCR indicó que el empalme había ligado de manera precisa *IRTA1* y *Ca₁* en los sitios de empalme canónicos y determinó que el transcrito de fusión tenía 820 pb de longitud.

El análisis del producto de proteína pronosticado indicó que el empalme *IRTA1/Ca₁* había dado lugar a una fusión entre el péptido señal IRTA1 y los dos primeros aminoácidos extracelulares, con el espaciador largo extracelular de 32 aminoácidos, el dominio transmembrana y la cola citoplásmica del receptor de IgA₁ de membrana (mIgA₁) (Figura 14C). Para el análisis de la expresión de esta proteína de fusión en extractos de proteína FR4, los autores de la presente invención utilizaron un anticuerpo dirigido contra residuos de aminoácidos extracelulares específicos para la isoforma transmembrana de Ca₁ (Yu et al., 1990) para la inmunoprecipitación, seguido de transferencia Western. Los resultados de los autores de la presente invención demuestran que las células FR4, pero no una línea celular de control (DAKIKI) que expresa IgA de la superficie de tipo salvaje, expresan una proteína de 9,8 kDa acorde con el tamaño pronosticado de la proteína de fusión IRTA1/Ca₁ (Figura 14D). Estos resultados muestran que el alelo translocado codifica una proteína de fusión, compuesta por el péptido señal y los dos primeros residuos extracelulares de IRTA1 (1,7 aminoácidos) fusionado a los dominios transmembrana y citoplásmicos codificados por Ca₁ (71 aminoácidos). En contraste con la expresión en exceso de *IRTA1/Ca₁* en der(14), no se detectó expresión en FR4 para el transcrito recíproco *Ca₁/IRTA1* o para el gen *IRTA2* intacto en der(1).

Con la excepción de FR4, no se detectó expresión de ARNm de *IRTA1* en ninguna otra línea celular de mieloma o linfoma, independientemente del estatus de su banda cromosómica 1q21 (datos no mostrados). Por lo tanto, la fusión IRTA1/Ca₁ representa un evento raro en las aberraciones de 1q21.

Desregulación frecuente de la expresión de *IRTA2* en líneas celulares que portan anomalías de 1q21

Con el fin de establecer la relación física entre otros puntos de rotura de 1q21 y el locus de *IRTA1/2*, los autores de la presente invención realizaron un análisis FISH con el PAC 49A16 en el panel de líneas celulares BL y MM de los autores de la presente invención. De diez líneas celulares BL analizadas, siete con dup(1) (q21q32) y tres con translocaciones 1q21 (AS283A, BL104, B136), los autores de la presente invención detectaron tres señales correspondientes al locus de *IRTA1/IRTA2* en siete de las primeras y dos de las últimas, en consonancia con dup(1)(q21q32) en el primer caso y dup(1) (q21q32) seguido de un punto de rotura de translocación en 1q21 en el segundo (Tabla 1). El análisis FISH de AS283A y BL136, utilizando sondas que abarcan el locus de *IRTA* y con clones genómicos vecinos, situó el punto de rotura de los cromosomas derivados fuera del locus de *IRTA* en ambas líneas celulares, a una distancia de >800 kb hacia el centrómero en AS283A y >800 kb hacia el telómero en BL136 (N.P., resultados no publicados). En consonancia con este hallazgo, el análisis de 30 casos de tumores primarios MM por medio de FISH de interfase con el YAC de 300 kb 23GC4 (Figura 13), mostró que 15 casos (50% del total analizado) tenían más de dos señales de FISH en interfase (datos no mostrados), mientras que el FISH de dos colores con dos clones de PAC que flanqueaban las fronteras centroméricas y teloméricas de YAC no detectó ninguna escisión de estas dos sondas en ninguno de los casos. Estos resultados indican que, con la excepción de FR4, los puntos de rotura de las aberraciones de 1q21 en BL o MM no están dentro de o en estrecha proximidad con la región genómica definida por *IRTA1* e *IRTA2*. Sin embargo, el resultado coherente de cualquiera dup(1) (q21q32)

(véase la Tabla 1) o dup(1)(q21q32) seguido de translocaciones desequilibradas (AS283A, BL136, XG2, XG7 en la Tabla 1) es la trisomía o tetrasomía parcial de la región de 1q21 que contiene los genes de IRTA.

Tabla 1. Resumen de los datos del cariotipo y FISH en el locus *IRTA1/IRTA2*

Tipo de tumor	Citogenética	PAC 49A16	Número de copias del locus IRTA por FISH	Expresión de ARNm de <i>IRTA2</i>
Linfoma de Burkitt				
AS283A	der(4) t(1;4) (q21; q35)	der(4), normal 1	3	+++++
MC116	dup1q21	dup1q21	3	+++
CA46	dup1q21	Dup1q21	3	+++
PA682	dup1q21	dup1q21	3	++
BrglgA	dup1q21	dup1q21	3	++
BL32	dup1q21	dup1q21	3	-
BL92	dup1q21	dup1q21	3	++
B103	invdup1q21	dup1q21	3	+
BL104	t(1; 3) (q21;p25)	der(1)	2	+
BL136	der(1)(qpter1q2::q21)	der(1)	3	++
Mieloma múltiple				
XG2	der(1) t(1;?)(q21 ;?)	dex(1), normal 1	3	++++
	der 19 t(1;19) (q12;?)	der(19)		
XG7	der(9) t(1; 9) (q12 ;?)	der(9)	4	-
	der(19) t(1;19) (q12;?)	der(19)		
	der(1) t(1 ;?) (q21 ;?) x2	der(1) x2		

5 A continuación, los autores de la presente invención investigaron si estas aberraciones tenían un efecto sobre la expresión del ARNm de *IRTA2*. Con este fin, los autores de la presente invención utilizaron una sonda de ADNc correspondiente a la región no traducida 5' de *IRTA2* para escrutar una transferencia Northern con un panel de líneas celulares de B-NHL y MM carentes de o que mostraban anomalías cromosómicas en 1q21. Los resultados muestran que la mayoría (diez de doce) líneas BL con cromosomas 1q21 normales carecen esencialmente de expresión de *IRTA2*, coincidiendo con el hecho de que los BL derivan de centroblastos GC que normalmente carecen de expresión de *IRTA2* (Figura 15A, panel izquierdo). Por el contrario, la mayoría de las líneas BL que portan anomalías en 1q21 (diez de doce) muestran claramente una regulación al alza del ARNm de *IRTA2* (Figura 15A, panel derecho), que oscilan de 2 a 50 veces sobre los niveles basales detectados en BL con 1q21 normal. Entre las líneas celulares de mieloma, *IRTA2* era expresada en exceso en una de cada tres líneas que muestran anomalías en 1q21 (XG2), mientras que no se expresaba en ninguna de las siete con 1q21 normal (Figura 15B).

Estos resultados muestran una fuerte correlación entre la presencia de aberraciones cromosómicas 1q21 y la desregulación de la expresión de ARNm de *IRTA2* en BL y sugieren que las trisomías del locus *IRTA2* pueden desregular su expresión en este subtipo de linfoma (véase la Discusión).

Discusión

5 Los esfuerzos descritos en la presente memoria para identificar genes implicados en las aberraciones cromosómicas que afectan a la banda 1q21 en el Mieloma Múltiple y el linfoma de células B, condujeron al descubrimiento de que *IRTA1* e *IRTA2*, dos miembros fundadores de una nueva subfamilia de receptores relacionados dentro de la familia de inmunorreceptores; las secuencias de ácido nucleico completas que codifican las proteínas *IRTA1* e *IRTA2* son proporcionadas en la presente memoria, así como las secuencias de aminoácidos de las proteínas *IRTA1* e *IRTA2* codificadas. Con posterioridad tres genes adicionales de los miembros de esta subfamilia de receptores relacionados fueron aislados, *IRTA3*, *IRTA4*, e *IRTA5*, cuyas secuencias de ácido nucleico completas se proporcionan en la presente memoria, así como las secuencias de aminoácidos de las proteínas *IRTA3*, *IRTA4*, e *IRTA5* codificadas. Estos resultados tienen implicaciones para la biología normal de las células B, así como para el papel de las aberraciones de 1q21 en la linfomagénesis.

15 *IRTA1* e *IRTA2* son miembros fundadores de una nueva subfamilia dentro de la superfamilia de Ig

Varias características compartidas entre los dos genes de *IRTA* y sus proteínas codificadas sugieren que forman una nueva subfamilia dentro de la superfamilia de inmunorreceptores. En primer lugar, comparten un mayor grado de homología entre sí en sus dominios extracelulares que con otros miembros de la superfamilia tanto en su secuencia de ARNm (identidad de 68%) como de proteína (identidad de 47%). En segundo lugar, comparten homología en sus dominios citoplásmicos, marcados por la presencia de motivos de señalización de tipo ITAM e ITIM en el contexto de las secuencias de aminoácidos homólogas. En tercer lugar, *IRTA1* e *IRTA2* pertenecen a una subfamilia más grande de cinco genes que muestra mayor homología intrafamiliar y una estrecha agrupación dentro de una región de ~ 300 kb en 1q21 (I.M. et al., Manuscrito en preparación). Su organización genómica sugiere que un gen ancestral común puede haber dado lugar a esta subfamilia, por medio de un proceso de duplicación y divergencia de secuencia, similar al mecanismo propuesto para la familia de receptores de Fc (Qiu et al., 1990).

En su dominio extracelular, las proteínas *IRTA* están estrechamente relacionadas con la subfamilia de receptores de Fc basándose en el alto grado de homología de aminoácidos compartida especialmente con el receptor FCGR1 de alta afinidad (37-45% de identidad de aminoácidos). También sugiere un origen evolutivo común con los receptores de Fc por la posición del locus de la familia *IRTA* en el intervalo entre el locus *FCGR1* en 1q21 y los loci *FCER1* y *FCGR1-III* en 1q21-q23. Por último, los genes *IRTA* y *FCR* comparten una organización exón/intrón similar de la porción del gen que codifica su péptido señal, en particular, los dos exones líder 5' con las secuencias que codifican el sitio de la peptidasa señal ubicado dentro del segundo exón de 21 pb.

Basándose en sus motivos de tipo ITIM citoplasmáticos, las proteínas *IRTA* se pueden considerar miembros de la Superfamilia de Receptores Inhibidores (IRS), un grupo de receptores que bloquean la activación de muchos tipos de células en el sistema inmunitario (Lanier, 1998). Tales miembros incluyen FCGR1B y CD22 en el ser humano (DeLisser et al., 1994) y PIR-B en el ratón (Kubagawa et al., 1997). De un modo análogo a los miembros de IRS, los ITIM de *IRTA1* e *IRTA2* están codificados por exones individuales. Una característica que comparten muchos miembros de IRS es la existencia de las correspondientes isoformas activadoras del receptor cuyos dominios citoplásmicos están desprovistos de ITIM (revisado en Ravetch y Lanier, 1998). Es posible que la isoforma secretada de *IRTA2*, que carece de motivos de tipo ITIM, cumpla un papel análogo al contrarrestar el efecto de la isoforma transmembrana.

Las proteínas *IRTA1* e *IRTA2* y los miembros de la subfamilia las Moléculas de Adherencia Celular (CAM) PECAM1, CD22 y BGP1 comparten una homología significativa en la secuencia y la organización general de su porción extracelular. Además, la capacidad de *IRTA2* para generar tres isoformas de la proteína con una localización subcelular distinta (una proteína transmembrana, una unida a GPI o una secretada) por corte y empalme diferencial es compartida por *NCAM*, otro miembro de la subfamilia de CAM (Dickson et al., 1987; Gower et al., 1988). Por lo tanto, la familia de *IRTA* también se relaciona con la familia de CAM, como se ha sugerido previamente para un miembro de la familia de receptores de Fc (FCGR1I murino) debido a su homología con PECAM1 (CAM, familia IRS) (Daeron, 1991; Newman et al., 1990; Stockinger et al., 1990).

50 En conclusión, la familia de *IRTA* puede representar una intersección entre las familias de Fc, IRS y CAM, que combina las características de las tres. En consecuencia, las proteínas *IRTA* pueden tener un papel en la regulación de la transducción de señales durante una respuesta inmunitaria (como receptores de Fc), en la comunicación intercelular (como miembros de las familias IRS y CAM) y en la migración celular (como miembros de la familia CAM) (DeLisser et al., 1994; Ravetch y Lanier, 2000). Los experimentos iniciales indican que *IRTA1* se puede unir débilmente a la IgA agregada por calor, mientras *IRTA2c* se puede unir específicamente a la IgG de suero humano agregada por calor (con mayor afinidad para IgG₁ e IgG₂), pero no a IgG, IgA, IgM e IgE humanas monoméricas (datos no mostrado). Estos datos iniciales apoyan una relación funcional entre *IRTA* y las familias de receptores de Fc, pero no excluyen las funciones que dependen de otros ligandos para las proteínas *IRTA*.

Patrón de expresión diferencial de los genes de IRTA en células B maduras

Los genes *IRTA* muestran un patrón de expresión específico en diversos compartimentos de células B normales. *IRTA1* está topográficamente restringida a las células B dentro de la región perifolicular, que se denominó originalmente zona marginal en el bazo, pero también es detectable en la mayor parte de los órganos linfoides (de Wolf-Peeters et al., 1997). Los datos de hibridación *in situ* que aquí se presentan han sido confirmados por análisis inmunohistoquímico utilizando anticuerpos anti-*IRTA1* que muestran que la proteína *IRTA1* se expresa selectivamente en células B de la zona marginal, y, entre los NHL, en el linfoma de la zona marginal, los tumores derivados de estas células (G. Cattoretti et al., manuscrito en preparación). Por otra parte, *IRTA2* tiene un patrón de expresión más amplio que incluye centrocitos GC, así como un amplio espectro de células perifoliculares, que pueden incluir inmunoblastos y células de memoria. Los datos iniciales sugieren que el patrón de expresión de *IRTA3* es análogo al de *IRTA2*, mientras que *IRTA4* e *IRTA5* se expresan selectivamente en las células B de la zona del manto (I. Miller et al., manuscrito en preparación), el compartimiento pre-GC de las células B maduras (MacLennan, I.C., 1994). Esta restricción topográfica de la expresión génica de *IRTA* en los órganos linfoides sugiere que las moléculas de IRTA pueden desempeñar un papel en la migración o actividad de diversas subpoblaciones de células B en compartimentos específicos de células B funcionales. Además, la expresión de IRTA debería ser útil para el diagnóstico diferencial de los subtipos de NHL que derivan de diversos compartimentos de células B, en particular *IRTA1* en el diagnóstico del linfoma de la zona marginal.

Locus de *IRTA1* y anomalías de 1q21 en MM

En la línea celular FR4, la consecuencia de la translocación t(1;14) es la formación de un gen de fusión *IRTA1/Cα₁*. A pesar del hecho de que este gen está dirigido por la región promotora de *IRTA1*, que normalmente es silencioso en las células plasmáticas, su expresión es alta en FR4, presumiblemente debido a la influencia de LCR 3' de *Cα₁*, que es retenido aguas abajo del locus *Cα₁*. El gen de fusión codifica una proteína de fusión *IRTA1/Cα₁* que contiene sólo el péptido señal y los primeros dos aminoácidos de *IRTA1* unidos al receptor de IgA de la superficie. Este último ha sido desprovisto casi completamente de su dominio extracelular, pero conserva todos sus dominios transmembrana e intracelulares. Esta estructura indica que la proteína de fusión *IRTA1/Cα₁*, aunque probablemente incapaz de unirse a cualquier ligando, puede conservar el potencial para la dimerización y la señalización. En particular, la porción extracelular derivada de IgA de membrana (m) contiene un residuo de cisteína, que puede estar implicado en enlaces disulfuro entre dos cadenas α o entre cadenas α y proteínas asociadas, tales como el receptor de la superficie coadyuvante CD19 (Leduc et al., 1997). La proteína de fusión también porta el dominio citoplásmico mIgA de 14 aminoácidos intacto, que está altamente conservado en evolución (Reth, 1992) y puede desempeñar un papel esencial en la proliferación, la supervivencia y la diferenciación de células B maduras, de forma análoga al papel de mIgG y mIgE (Kaisho et al., 1997). Por lo tanto, la aparición de la proteína *IRTA1/Cα₁* en FR4 puede haber proporcionado a las células una ventaja proliferativa y de supervivencia durante el desarrollo del tumor a través la activación independiente del ligando (antígeno) de la ruta de BCR. Este evento de fusión sin embargo, parece ser poco frecuente en las neoplasias malignas de células B, ya que hasta ahora los autores de la presente invención han sido capaces de detectarlo sólo en las células FR4.

Locus de *IRTA2* y anomalías de 1q21 en MM y BL

La expresión anormal de *IRTA2* es una consecuencia frecuente de las anomalías en 1q21. Aunque este gen no se expresa normalmente en centroblastos, las presuntas contrapartes normales de BL (Kuppers et al., 1999), ni en BL con 1q21 normal, sus niveles están regulados al alza un promedio de 10 veces en líneas celulares de BL con anomalías en 1q21. Esta desregulación parece ser específica para *IRTA2* ya que todos los otros 4 genes de *IRTA* presentes dentro de 300 kb en 1q21, o bien no se expresan en BL (*IRTA1*), o bien su patrón de expresión no se corresponde con la presencia de anomalías en 1q21 (*IRTA3*, 4, 5, no mostrado). El mecanismo por el cual se produce esta desregulación es difícil de determinar en ausencia de lesiones estructurales dentro o adyacentes al gen de *IRTA2*. Dado que las aberraciones heterogéneas que afectan a 1q21 ocasionan todas un número de copias en exceso del locus de *IRTA*, es posible que esto pueda conducir a trastornos de la regulación, como en el caso de un bajo nivel de amplificación de *BCL2* en FL que carece de translocaciones (14;18) (Monni et al., 1997), *REL* en linfoma difuso de células grandes (Houldsworth et al., 1996; Rao et al., 1998) y desregulación de Ciclina D1 en algunos casos de MM con trisomía 11 (Pruneri et al., 2000). Por otra parte, las anomalías en 1q21, incluyendo translocaciones y duplicaciones, cambian el contexto genómico del locus de *IRTA* y pueden conducir a la desregulación de *IRTA2* por elementos de organización de la cromatina potenciadores que actúan en cis distantes que actúan sobre su promotor como es el caso *MYC* en BL endémico (Pelicci et al., 1986) y MM (Shou et al., 2000) y para *CCND1* en el linfoma de células del manto (Bosch et al., 1994; Swerdlow et al., 1995) y MM (Pruneri et al., 2000).

Las consecuencias biológicas de una expresión desregulada de *IRTA2* son difíciles de predecir en esta etapa. La observación de que *IRTA2* tiene homología con los receptores de adherencia CAM, junto con su distribución específica en la zona clara del GC sugieren que su expresión ectópica en centroblastos puede causar una interrupción en el desarrollo y la arquitectura del GC. Por otro lado, las observaciones iniciales de los autores de la presente invención de que *IRTA2* se puede unir a complejos inmunitarios con IgG de una manera comparable a los receptores de Fc bona fide sugieren que su expresión inapropiada puede perturbar la dinámica de la regulación de la superficie celular de las respuestas inmunológicas de células B, conduciendo posiblemente a la expansión clonal. Se

ha propuesto que la expresión desregulada de *FCGR2B* como consecuencia de la t(1;14)(q21;q32) en el linfoma folicular contribuye a la linfomagénesis en este tipo de tumor (Callanan et al., 2000), por medio de un mecanismo que implica la huida por parte de las células tumorales de la vigilancia inmunitaria anti-tumoral a través de su unión a Fc y de la inactivación de la IgG específica del tumor. Se han observado mecanismos de evasión similares en las células infectadas por herpesvirus que codifican Fc (Dubin et al., 1991). Es necesario probar el papel de la desregulación de IRTA2 en la "ganancia de función" de ratones transgénicos que expresan constitutivamente IRTA2 en el GC.

Referencias para la segunda serie de experimentos

10 Anand, R., Riley, J. H., Butler, R., Smith, J. C., y Markham, A. F. (1990). A 3.5 genome equivalent multi access YAC library: construction, characterisation, screening and storage. *Nucleic Acids Res* 18, 1951-6.

Avet-Loiseau, H., Andree-Ashley, L. E., Moore, D., Mellerin, M. P., Feusner, J., Bataille, R., and Pallavicini, M. G. (1997). Molecular cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and plasma cell leukemia measured using comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 19, 124-33.

15 Bakhshi, A., Jensen, J. P., Goldman, P., Wright, J. J., McBride, O. W., Epstein, A. L., y Korsmeyer, S. J. (1985). Cloning the chromosomal breakpoint of t(14;28) human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell* 41, 899-906.

Berger, R., Bernheim, A. (1985). Cytogenetics of Burkitt's lymphoma-leukaemia: una revisión. *IARC Sci Publ* 60, 65-80.

20 Bergsagel, P. L., Chesi, M., Nardini, E., Brents, L. A., Kirby, S. L., y Kuehl, W. M. (1996). Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13931-6.

Bosch, F., Jares, P., Campo, E., Lopez-Guillermo, A., Piris, M. A., Villamor, N., Tassies, D., Jaffe, E. S., Montserrat, E., Rozman, C. et al. (1994). PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 84, 2726-32.

25 Callanan, M. B., Le Baccon, P., Mossuz, P., Duley, S., Bastard, C., Hamoudi, R., Dyer, M. J., Klobeck, G., Rimokh, R., Sotto, J. J., y Leroux, D. (2000). The IgG Fc receptor, FcγRIIB, is a target for deregulation by chromosomal translocation in malignant lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 309-14.

Cambier, J. C. (1995). Antigen and Fc receptor signaling. The awesome power of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM). *J Immunol* 155, 3281-5.

30 Chesi, M., Bergsagel, P. L., Brents, L. A., Smith, C. M., Gerhard, D. S., y Kuehl, W. M. (1996). Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines [see comments]. *Blood* 88, 674-81.

Chesi, M., Bergsagel, P. L., Shonukan, O. O., Martelli, M. L., Brents, L. A., Chen, T., Schrock, E., Ried, T., and Kuehl, W. M. (1998). Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 91, 4457-63.

35 Chesi, M., Nardini, E., Brents, L. A., Schrock, E., Ried, T., Kuehl, W. M., y Bergsagel, P. L. (1997). Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 16, 260-4.

Church, D. M., Stotler, C. J., Rutter, J. L., Murrell, J. R., Trofatter, J. A., y Buckler, A. J. (1994). Isolation of genes from complex sources of mammalian genomic ADN using exon amplification. *Nat Genet* 6, 98-105.

40 Cigudosa, J. C., Parsa, N. Z., Louie, D. C., Filippa, D. A., Jhanwar, S. C., Johansson, B., Mitelman, F., y Chaganti, R. S. (1999). Cytogenetic analysis of 363 consecutively ascertained diffuse large B- cell lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 25, 123-33.

Daeron, M. (1991). Fc receptors, or the elective affinities of adhesion molecules. *Immunol Lett* 27, 175-81.

45 Dalla-Favera, R., Bregni, M., Erikson, J., Patterson, D., Gallo, R.C., y Croce, C.M.: The human c-myc oncogene is located on the region of chromosome 8 which is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 79:7824-7827, 1982.

Dalla-Favera, R., Martinotti, S., Gallo, R. C., Erikson, J., y Croce, C. M. (1983). Translocation and rearrangements of the c-myc oncogene locus in human undifferentiated B-cell lymphomas. *Science* 219, 963-7.

50 de Wolf-Peeters, C., Pittaluga, S., Dierlamm, J., Wlodarska, I., y Van Den Berghe, H. (1997). Marginal zone B-

cell lymphomas including mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma (MALT), monocytoid B-cell lymphoma and splenic marginal zone cell lymphoma and their relation to the reactive marginal zone. *Leuk Lymphoma* 26, 467-78.

- 5 DeLisser, H. M., Newman, P. J., y Albelda, S. M. (1994). Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31. *Immunol Today* 15, 490-5.
- Dickson, G., Gower, H. J., Barton, C. H., Prentice, H. M., Elsom, V. L., Moore, S. E., Cox, R. D., Quinn, C., Putt, W., y Walsh, F. S. (1987). Human muscle neural cell adhesion molecule (N-CAM): identification of a muscle-specific sequence in the extracellular domain. *Cell* 50, 1119-30.
- 10 Dierlamm, J., Pittaluga, S., Wlodarska, I., Stul, M., Thomas, J., Boogaerts, M., Michaux, L., Driessen, A., Mecucci, C., Cassiman, J. J., y et al. (1996). Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features [see comments]. *Blood* 87, 299-307.
- Dracopoli, C. N., Haines, J. L., Korf, B. R., Morton, C. C., Seidman, C. E., Seidman, J.G., Smith, D. R. (1997). *Current Protocols in Human Genetics* (New York: Wiley & Sons)
- 15 Dubin, G., Socolof, E., Frank, I., Friedman, H. M. (1999). Herpes simplex virus type 1 Fc receptor protects infected cells from antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Journal of Virology* 65, 7046-50.
- Dyomin, V. G., Palanisamy, N., Lloyd, K. O., Dyomina, K., Jhanwar, S. C., Houldsworth, J., y Chaganti, R. S. (2000). MUC1 is activated in a B-cell lymphoma by the t(1;14)(q21;q32) translocation and is rearranged and amplified in B-cell lymphoma subsets. *Blood* 95, 2666-71.
- 20 Dyomin, V.G., Rao, P.H., Dalla-Favera, R., Chaganti, R.S.K. (1997). BCL8, a novel gene involved in translocations affecting band 15q11-13 in diffuse large-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 5728-32.
- Eton, O., Scheinberg, D. A., and Houghton, A. N. (1989). Establishment and characterization of two human myeloma cell lines secreting kappa light chains. *Leukemia* 3, 729-35.
- Ferguson, M. A., y Williams, A. F. (1988). Cell-surface anchoring of proteins via glycosyl-phosphatidylinositol structures. *Annu Rev Biochem* 57, 285-320.
- 25 Frank, D., Mendelsohn, C. L., Ciccone, E., Svensson, K., Ohlsson, R., y Tycko, B. (1999). A novel pleckstrin homology-related gene family defined by Ipl/Tssc3, TDAGS1, and Tihl: tissue-specific expression, chromosomal location, and parental imprinting. *Mamm Genome* 10, 1150-1159.
- Gaidano, G., y Dalla-Favera, R. (1997). *Molecular Biology of Lymphomas*. In: Principles and Practice of Oncology, Fifth Ed, DeVita, VT, Hellman, S., Rosenberg SA (eds) JB Lippincott Co (publ.), 2131-2145.
- 30 Gilles, F., Goy, A., Remache, Y., Shue, P., y Zelenetz, A. D. (2000). MUC1 dysregulation as the consequence of a tt(1;14)(q21;q32) translocation in an extranodal lymphoma. *Blood* 95, 2930-2936.
- Gower, H. J., Barton, C. H., Elsom, V. L., Thompson, J., Moore, S. E., Dickson, G., y Walsh, F. S. (1988). Alternative splicing generates a secreted form of N-CAM in muscle and brain. *Cell* 55, 955-64.
- 35 Hamilton, M. S., Ball, J., Bromide, E., Lowe, J., y Franklin, I. M. (1990). Characterization of new IgG lambda myeloma plasma cell line (EJM): a further tool in the investigation of the biology of multiple myeloma. *Br J Haematol* 75, 378-84.
- Houldsworth, J., Mathew, S., Rao, P. H., Dyomina, K., Louie, D. C., Parsa, N., Offit, K., Chaganti, R. S. (1996). REL proto-oncogene is frequently amplified in extranodal diffuse large cell lymphoma. *Blood* 87, 25-9.
- 40 Iida, S., Rao, P. H., Butler, M., Corradini, P., Boccadoro, M., Klein, B., Chaganti, R. S., y Dalla-Favera, R. (1997). Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet* 17, 226-30.
- Jackson, N., Lowe, J., Ball, J., Bromidge, E., Ling, N. R., Larkins, S., Griffith, M. J., y Franklin, I. M. (1989). Two new IgA1-kappa plasma cell leukaemia cell lines (JJN-1 & JJN-2) which proliferate in response to B cell stimulatory factor 2. *Clin Exp Immunol* 75, 93-9.
- 45 Jernberg, H., Zech, L., y Nilsson, K. (1987). Cytogenetic studies on human myeloma cell lines. *Int J Cancer* 40, 811-7.
- Juliusson, G., Oscier, D. G., Fitchett, M., Ross, F. M., Stockdill, G., Mackie, M. J., Parker, A. C., Castoldi, G. L., Gunee, A., Knuutila, S., y et al. (1990). Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 323, 720-4.
- 50 Kaisho, T., Schwenk, F., y Rajewsky, K. (1997). The roles of gamma 1 heavy chain membrane expression and

- cytoplasmic tail in IgG1 responses. *Science* 276, 412-5.
- Kempkes, B., Spitzkovsky, D., Jansen-Durr, P., Ellwart, J. W., Kremmer, E., Delecluss, H. J., Rottenberger, C., Bornkamm, G. W., y Hammerschmidt, W. (1995). B-cell proliferation and induction of early G1-regulating proteins by Epstein-Barr virus mutants conditional for EBNA2. *Embo J* 14, 88-96.
- 5 Kornblau, S. M., Goodacre, A., Cabanillas, F. (1991). Chromosomal abnormalities in adult non-endemic Burkitt's lymphoma and leukemia: 22 new reports and a review of 148 cases from the literature. *Hematol Oncol* 9, 63-78.
- Kubagawa, H., Burrows, P. D., y Cooper, M. D. (1997). A novel pair of immunoglobulin-like receptors expressed by B cells and myeloid cells [see comments]. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 5261-6.
- 10 Kupperts, R., Klein, U., Hansmann, M. L., y Rajewsky, K. (1999). Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 341, 1520-9.
- Lanier, L. L. (1998). NK cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16, 359-93.
- Leduc, I., Drouet, M., Bodinier, M. C., Helal, A., y Cogne, M. (1997). Membrane isoforms of human immunoglobulins of the A1 and A2 isotypes: structural and functional study. *Immunology* 90, 330-6.
- 15 MacLennan, I. C. (1994). Germinal Centers. *Annu Rev Immunol* 12, 117-39.
- Magrath, I. T., Pizzo, P. A., Whang-Peng, J., Douglass, E. C., Alabaster, O., Gerber, P., Freeman, C. B., y Novikovs, L. (1980). Characterization of lymphoma-derived cell lines: comparison of cell lines positive and negative for Epstein-Barr virus nuclear antigen. I. Physical, cytogenetic, and growth characteristics. *J Natl Cancer Inst* 64, 465-76.
- 20 Monni, O., Joensuu, H., Franssila, K., Klefstrom, J., Alitalo, K., y Knuttila, S. (1997). BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 90, 1168-74.
- Neri, A., Barriga, F., Knowles, D. M., Magrath, I. T., y Dalla-Favera, R. (1988). Different regions of the immunoglobulin heavy-chain locus are involved in chromosomal translocations in distinct pathogenetic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 2748-52.
- 25 Neri, A., Chang, C. C., Lombardi, L., Salina, M., Corradini, P., Maiolo, A. T., Chaganti, R. S., y Dalla-Favera, R. (1991). B cell lymphoma-associated chromosomal translocation involves candidate oncogene *lyt-10*, homologous to NF-kappa B p50. *Cell* 67, 1075-87.
- Newman, P. J., Berndt, M. C., Gorski, J., White, G. C. d., Lyman, S., Paddock, C., y Muller, W. A. (1990). PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science* 247, 1219-22.
- 30 Offit, K., Louie, D. C., Parsa, N. Z., Roy, P., Leung, D., Lo Coco, F., Zelenetz, A., Dalla-Favera, R., Chaganti, R. S. (1995). BCL6 gene rearrangement and other cytogenetic abnormalities in diffuse large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 20, 85-9.
- Pelicci, P. G., Knowles, D. M. d., Magrath, I., y Dalla-Favera, R. (1986). Chromosomal breakpoints and structural alterations of the *c-myc* locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 2984-8.
- 35 Polito, P., Cilia, A. M., Gloghini, A., Cozzi, M., Perin, T., De Paoli, P., Gaidano, G., y Carbone, A. (1995). High frequency of EBV association with non-random abnormalities of the chromosome region 1q21-25 in AIDS-related Burkitt's lymphoma-derived cell lines. *Int J Cancer* 61, 370-4.
- 40 Pruneri, G., Fabris, S., Baldini, L., Carboni, N., Zagano, S., Colombi, M. A., Ciceri, G., Lombardi, L., Rocchi, M., Buffa, R., Maiolo, A. T., Neri, A. (2000). Immunohistochemical analysis of cyclin D1 shows deregulated expression in multiple myeloma with the t(11;14). *Am J Pathol* 156, 1505-13.
- Qiu, W. Q., de Bruin, D., Brownstein, B. H., Pearse, R., Ravetch, J. V. (1990). Organization of the human and mouse low-affinity Fc gamma R genes: duplication and recombination. *Science* 248, 732-5.
- 45 Rao, P. H., Houldsworth, J., Dyomina, K., Parsa, N. Z., Cigudosa, J. C., Louie, D. C., Popplewell, L., Offit, K., Jhanwar, S. C., y Chaganti, R. S. (1998). Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 92, 234-40.
- Rao, P. H., Murty, V. V., Gaidano, G., Hauptschein, R., Dalla-Favera, R., y Chaganti, R. S. (1993). Subregional localization of 20 single-copy loci to chromosome 6 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 16, 426-30.
- 50

- Ravetch, J. V., y Lanier, L. L. (2000). Immune inhibitory receptors [In Process Citation]. *Science* 290, 84-9.
- Reth, M. (1989). Antigen receptor tail clue [letter]. *Nature* 338, 383-4.
- Reth, M. (1992). Antigen receptors on B lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 10, 97-121.
- 5 Richelda, R., Ronchetti, D., Baldini, L., Cro, L., Viggiano, L., Marzella, R., Rocchi, M., Otsuki, T., Lombardi, L., Maiolo, A. T., Neri, A. (1997). A novel chromosomal translocation t(4; 14)(p16.3; q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene [see comments]. *Blood* 90, 4062-70.
- Riley, J., Butler, R., Ogilvie, D., Finniear, R., Jenner, D., Powell, S., Anand, R., Smith, J. C., y Markham, A. F. (1990). A novel, rapid method for the isolation of terminal sequences from yeast artificial chromosome (YAC) clones. *Nucleic Acids Res* 18, 2887-90.
- 10 Ronchetti, D., Finelli, P., Richelda, R., Baldini, L., Rocchi, M., Viggiano, L., Cuneo, A., Bogni, S., Fabris, S., Lombardi, L., Maiolo, A. T., y Neri, A. (1999). Molecular analysis of 11q13 breakpoints in multiple myeloma. *Blood* 93, 1330-7.
- Rosenberg, C. L., Wong, E., Petty, E. M., Bale, A. E., Tsujimoto, Y., Harris, N. L., y Arnold, A. (1991). PRAD1, a candidate BCL1 oncogene: mapping and expression in centrocytic lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 9638-42.
- 15 Sawyer, J. R., Tricot, G., Mattox, S., Jagannath, S., y Barlogie, B. (1998). Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: evidence for a mechanism involving decondensation of pericentromeric heterochromatin. *Blood* 91, 1732-41.
- Sawyer, J. R., Waldron, J. A., Jagannath, S., Barlogie, B. (1995). Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 82, 41-9.
- 20 Shou, Y., Martelli, M. L., Gabrea, A., Qi, Y., Brents, L. A., Roschke, A., Dewald, G., Kirsch, I. R., Bergsagel, P. L., y Kuehl, W. M. (2000). Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 228-33.
- Stockinger, H., Gadd, S. J., Eher, R., Majdic, O., Schreiber, W., Kasinrerck, W., Strass, B., Schnabl, E., y Knapp, W. (1990). Molecular characterization and functional analysis of the leukocyte surface protein CD31. *J Immunol* 145, 3889-97.
- 25 Swerdlow, S. H., Yang, W. I., Zukerberg, L. R., Harris, N. L., Arnold, A., Williams, M. E. (1995). Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/cyclin D1 gene. *Hum Pathol* 26, 999-1004.
- 30 Tagawa, S., Doi, S., Taniwaki, M., Abe, T., Kanayama, Y., Nojima, J., Matsubara, K., y Kitani, T. (1990). Amylase-producing plasmacytoma cell lines, AD3 and FR4, with der(14)t(8;14) and dic(8)t(1;8) established from ascites. *Leukemia* 4, 600-5.
- Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S., Leder, P. (1982). Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 7837-41.
- 35 Thompson, J. D., Higgins, D. G., Gibson, T. J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 22, 4673-80.
- Tusnady, G. E., Simon, I. (1998). Principles governing amino acid composition of integral membrane proteins: application to topology prediction. *J Mol Bio* 283, 489-506.
- 40 Unkeless, J. C., y Jin, J. (1997). Inhibitory receptors, ITIM sequences and phosphatases. *Curr Opin Immunol* 9, 338-43.
- von Heijne, G. (1986). A new method for predicting signal sequence cleavage sites. *Nucleic Acids Res* 14, 4683-90.
- 45 Whang-Peng, J., Knutsen, T., Jaffe, E. S., Steinberg, S. M., Raffeld, M., Zhao, W. P., Duffey, P., Condron, K., Yano, T., Longo, D. L. (1995). Sequential analysis of 43 patients with non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations with cytogenetic, histologic, immunophenotyping, and molecular studies. *Blood* 85, 203-16.
- Willis, T. G., Zalcborg, I. R., Coignet, L. J., Wlodarska, I., Stul, M., Jadayel, D. M., Bastard, C., Treleaven, J. G., Catovsky, D., Silva, M. L., y Dyer, M. J. (1938). Molecular cloning of translocation tt(1;14)(q21;q32) defines a novel gene (BCL9) at chromosome 1q21. *Blood* 91, 1873-81.
- 50

Ye, B. H., Lista, F., Lo Coco, F., Knowles, D. M., Offit, K., Chaganti, R. S., y Dalla-Favera, R. (1993). Alterations of a zinc finger-encoding gene, BCL-6, in diffuse large-cell lymphoma. *Science* 262, 747-50.

Yu, L. M., Peng, C., Starnes, S. M., Liou, R. S., y Chang, T. W. (1990). Two isoforms of human membrane-bound alpha Ig resulting from alternative mRNA splicing in the membrane segment. *J Immunol* 145, 3932-6.

- 5 Zhang, X. G., Gaillard, J. P., Robillard, N., Lu, Z. Y., Gu, Z. J., Jourdan, M., Boiron, J. M., Bataille, R., y Klein, B. (1994). Reproducible obtaining of human myeloma cell lines as a model for tumor stem cell study in human multiple myeloma. *Blood* 83, 3654-63.

Tercera Serie de Experimentos

10 El cromosoma 1q21 con frecuencia se ve alterado por translocaciones y duplicación en varios tipos de neoplasias malignas de células B, incluyendo mieloma múltiple, linfoma de Burkitt, linfomas de la zona marginal, y linfoma folicular. Para identificar los genes implicados en estas aberraciones, se clonó el punto de rotura cromosómica de una t(1;14)(q21;q32) en la línea celular de mieloma FR4. Una región de 300 kb que abarca el punto de rotura contiene al menos cinco genes adyacentes altamente relacionados que codifican moléculas receptoras de la superficie que son miembros de la superfamilia de genes de inmunoglobulina, y por lo tanto denominados IRTA (Asociados a la Translocación Receptores de Inmunoglobulina). Las diversas moléculas IRTA tienen de tres a nueve dominios extracelulares de la superfamilia de la inmunoglobulina y están relacionados con los receptores de Fc gamma. Tienen dominios transmembrana y citoplásmicos que contienen motivos de señalización de tipo ITIM y de tipo ITAM (IRTA-1, IRTA-3, IRTA-4). Experimentos de hibridación in situ muestran que todos los genes IRTA se expresan en el linaje de células B con distintos patrones específicos de la etapa de desarrollo: IRTA-1 se expresa en un patrón de células B marginales. IRTA-2 se expresa en centrocitos y células B más maduras. Como resultado de la translocación en FR4, IRTA-1 se rompe y produce un transcrito de fusión con el locus de inmunoglobulina. El gen IRTA-2, normalmente silencioso en centroblastos, se expresa en exceso en líneas celulares de mieloma múltiple y linfoma de Burkitt que portan anomalías en 1q21. Aquí, los datos sugieren que los genes de IRTA son moléculas reguladoras de las células B novedosas que también pueden tener un papel en la linfomagénesis.

25

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Dalla-Favera, Riccardo

<120> Aislamiento de cinco genes novedosos que codifican un nuevo melanoma de tipo receptor de fc implicado en la patogénesis del linfoma/mieloma

5 <130> 0575/58044-a-PCT-EPO

<140> 00 98 3778.2 (PCT/US00/32403)

<141> 28-11-2000

<160> 44

<170> PatentIn versión 3.1

10 <210> 1

<211> 515

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 1

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

Ser Ala Ala Ala His Lys Pro Val Ile Ser Val His Pro Pro Trp Thr
20 25 30

Thr Phe Phe Lys Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Asn Gly Phe Gln
35 40 45

Phe Tyr Ala Thr Glu Lys Thr Thr Trp Tyr His Arg His Tyr Trp Gly
50 55 60

Glu Lys Leu Thr Leu Thr Pro Gly Asn Thr Leu Glu Val Arg Glu Ser
65 70 75 80

Gly Leu Tyr Arg Cys Gln Ala Arg Gly Ser Pro Arg Ser Asn Pro Val
85 90 95

15 Arg Leu Leu Phe Ser Ser Asp Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Tyr Ser
100 105 110

ES 2 586 850 T3

Val Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Leu Arg Cys His Arg Arg Arg Lys
 115 120 125

Glu Lys Leu Thr Ala Val Lys Tyr Thr Trp Asn Gly Asn Ile Leu Ser
 130 135 140

Ile Ser Asn Lys Ser Trp Asp Leu Leu Ile Pro Gln Ala Ser Ser Asn
 145 150 155 160

Asn Asn Gly Asn Tyr Arg Cys Ile Gly Tyr Gly Asp Glu Asn Asp Val
 165 170

Phe Arg Ser Asn Phe Lys Ile Ile Lys Ile Gln Glu Leu Phe Pro His
 180 185 190

Pro Glu Leu Lys Ala Thr Asp Ser Gln Pro Thr Glu Gly Asn Ser Val
 195 200 205

Asn Leu Ser Cys Glu Thr Gln Leu Pro Pro Glu Arg Ser Asp Thr Pro
 210 215 220

Leu His Phe Asn Phe Phe Arg Asp Gly Glu Val Ile Leu Ser Asp Trp
 225 230 235 240

Ser Thr Tyr Pro Glu Leu Gln Leu Pro Thr Val Trp Arg Glu Asn Ser
 245 250 255

Gly Ser Tyr Trp Cys Gly Ala Glu Thr Val Arg Gly Asn Ile His Lys
 260 265 270

His Ser Pro Ser Leu Gln Ile His Val Gln Arg Ile Pro Val Ser Gly
 275 280 285

Val Leu Leu Glu Thr Gln Pro Ser Gly Gly Gln Ala Val Glu Gly Glu
 290 295 300

Met Leu Val Leu Val Cys Ser Val Ala Glu Gly Thr Gly Asp Thr Thr
 305 310 315 320

Phe Ser Trp His Arg Glu Asp Met Gln Glu Ser Leu Gly Arg Lys Thr
 325 330 335

Gln Arg Ser Leu Arg Ala Glu Leu Glu Leu Pro Ala Ile Arg Gln Ser
 340 345 350

ES 2 586 850 T3

His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Ser Tyr Gly Pro Val
 355 360 365

Gln Ser Met Val Leu Asn Val Thr Val Arg Glu Thr Pro Gly Asn Arg
 370 375 380

Asp Gly Leu Val Ala Ala Gly Ala Thr Gly Gly Leu Leu Ser Ala Leu
 385 390 395 400

Ile Leu Ala Val Ala Leu Leu Phe His Cys Trp Arg Arg Arg Lys Ser
 405 410 415

Gly Val Gly Phe Leu Gly Asp Glu Thr Arg Leu Pro Pro Ala Pro Gly
 420 425 430

Pro Gly Glu Ser Ser His Ser Ile Cys Pro Ala Gln Val Glu Leu Gln
 435 440 445

Ser Leu Tyr Val Asp Val His Pro Lys Lys Gly Asp Leu Val Tyr Ser
 450 455 460

Glu Ile Gln Thr Thr Gln Leu Gly Glu Glu Glu Glu Ala Asn Thr Ser
 465 470 475 480

Arg Thr Leu Leu Glu Asp Lys Asp Val Ser Val Val Tyr Ser Glu Val
 485 490 495

Lys Thr Gln His Pro Asp Asn Ser Ala Gly Lys Ile Ser Ser Lys Asp
 500 505 510

Glu Glu Ser
 515

<210> 2

<211> 2499

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 2

ctcaatcagc tttatgcaga gaagaagctt actgagctca ctgctgggtgc tgggtgtaggc	60
aagtgtgtgt ttggcaatct gggctgaact ggcttgtctc ctcagaactc cttctccaac	120
cctggagcag gcttccatgc tgcctgtgggc gtccllgctg gctttgtctc cagtctgtgg	180

ES 2 586 850 T3

acaactctgca gctgcacaca aacctglgat ttccgtccat cctccatgga ccacattctt	240
caaaggagag agagtgactc tgacttgcaa tggatctcag ttctatgcaa cagagaaaac	300
aacatgggat catoggcact actggggaga aaagtllyacc ctgaccccag gaaacaccct	360
cgaggttcgg qaatctggac lgtacagatg ccaggcccg ggctcccccac gaagtaaccc	420
tglgcgcttg ctcttttctt cagactcctt aatcctgcag gcaccatatt clgtgtttga	480
agggtacaca ttggtttctga gatgccacag aagaaggaaa gaaaaallga ctgctgtgaa	540
atatacttgg aatggaaaca ttctttctcat ttctaataaa agctgggato tctttatccc	600
acaagcaagt tcaataaaca atggcaatta tngatgcatt gqatctggag atgagaatga	660
tgtalllaga tcaaatctca aaataallaa aattcaagaa ctattttccac atccagagct	720
gaaagctaca gactctcagc ctacagaggg gaattctgta aacctgagct gtgaaacaca	780
gcttcctcca gacgggtcag acaccccact tcaactcaac ttcttcagag atgcccaggt	840
calectgtca cactggagca cgtaccggga actccagctc ccaaccgtct ggagagaaa	900
ctcaggatcc tcttggcttg gtgctcaaac agtgaggggt aacatccaca agccacgtcc	960
ctcgtaccag atccatgtgc agcggatccc tgtglctggg gtgctcctgg agaaccagcc	1020
ctcagggggc caggctgtly aaggggagat gctggtcctt gtclgctccg tggctgaaq	1080
cccaggggat accacattct cctggccagc agaggacatg caggagagtc tggggaggaa	1140
aactcagcct tccctgagag cagagctgga cctcccctgc atccagacaga gccatgcagc	1200
gggatactac tqtacagcag acaacagcta cggccctgtc cagagcatgg tctlgaatgl	1260
cactgtgaga gagaccccag gcaacagaga tggccttgtc gcggcgggag ccactcgagg	1320
gctgctcagt gctctctctc tggctglgyc cctgctgttt cactgctgpc gloggaggaa	1380
gtcaggagtt gylttcttgg gagacgaaac caggctccct cccgctccag gcccaggaga	1440
gtcctcccat tccatctgoc ctgcccaggt ggagcttcag tegtgtang ttgatgtaca	1500
ccccaaaaag ggagatttgg tatactctga gatccagact actcagctgy gagaagaaga	1560
ggaagcta atccctcagga cactctctaga ggataaggat gctcagttg tctactctga	1620
ggtaagaca caacaccag ataactcagc tggaaagatc agctotaagg atgaagaaag	1680
ttaagcgaat gaaaagttac gggaaagctc tactcatgtg atttctccct tgtccaaagc	1740
cccagcccca gtccagtcct tgcggcacc l ggaatgatca actcattcca gctttctaac	1800
tcttctcatg cataagcatt cactccaggy aatactcatt cgtctactct gatgttggga	1860
tggaaaggcc tctgaaagac ttcaactaaa tccaccaggat ccacagttaa gagaagacc	1920
tgtagtattt gctgtgggcc l gacctaatg cttccctag gglctgcttt acagaagggg	1980
gataaagaga gagaaggact qttatgaaaa acagaagcac aaattttggt gaattgggat	2040

ES 2 586 850 T3

ttgcagagat gaaaaagact gggtagactg galctctgct taatacatct acaaccattg 2100
 tclcaactgga gactcacttg catcagtttg ttttaactgtg agtggctgca caggcactgt 2160
 gcaaacatg aaaagccctt tcaactctgc ctgcacagct tacactgtca ggattcagtt 2220
 gcagattaaa gaaccatctt ggaalggttt acagagagag gaattasaa gaggacatca 2280
 gaaagagcgg agatgcaagc tctaggtctg gtttccaaa gcaaatqata attatgttaa 2340
 tctcattagt gacaaagatt tgcaacatta gagaaaagag acacaatat aaaattaaaa 2400
 acttaagtc caactctca aactaaatt tgaacttaa stattagtat aaactcaaa 2460
 taaactctgc ctttaataa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2499

<210> 3

<211> 592

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 3

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

ES 2 586 850 T3

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
130 135 140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145 150 155 160

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

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
305 310 315 320

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
340 345 350

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

ES 2 586 850 T3

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
 370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
 385 390 395 400

Cys Glu Ala Glu Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
 405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
 420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
 435 440 445

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
 450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
 465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
 485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
 500 505 510

Pro Leu Val Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
 515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
 530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
 545 550 555 560

Gly Lys Cys Trp Val Leu Ala Ser Lys Pro Pro Leu Ala Glu Phe Ser
 565 570 575

Leu Thr His Ser Phe Lys Asn Leu Phe Ala Leu Ser Ser Phe Leu Pro
 580 585 590

<210> 4
 <211> 5308
 <212> ADN

5 <213> Homo Sapiens
 <400> 4

ES 2 586 850 T3

```

oggtgcagtg tcttgaactgt aagatcaagt ccaaaccctgt tttggaattg aggaaacttc    60
tcilittgato tcagcccttg gtggtccagg tottcatgct gntgtgggtg atattactgg    120
tcttgcclnc tgttcagtgga cagttttcaa ggacaaccag gccattattt ttcctccage    180
tctccatgga ccacagtctt ccaaggagag agagtgaccg tcaacttgaa gggatttcgc    240
tctactcacc acagaaaaca aaatggtacc atcggtaect tgggaaagaa atactaagag    300
aaaccccaga caatctcctt gagttcagga atctggagag tacagatgac aggcccaggg    360
ctcccctctc agtagccctg tgcacttcca tttttcttca gcttccctca tctctcaagc    420
tccactttct gytcttgaag gagactctgt ggttctgagg tgcctggcaa agggcgaagt    480
aacactgaat aatactattt acaagaatga taactgtctg gcattccctt ataaaagaac    540
tgacttccat attcctcatg catgtctcaa ggacaatggt gcattatgct gtaactggata    600
taaggaaagt tcttgccctg tttcttccaa tacagtcaaa atccaagtcc aagagccatt    660
tacaaglcna gtgtgagag ccagctcctt ccagccatc agcgggaacc cagtgaacct    720
gacctgtgag acccagctct ctctagagag gtcagatgic ccgctccggt tccgcttctt    780
cagagatgac cagaccctgg gattaggctg gactctctcc ccgaatttcc agattactgc    840
catctggagt aaagattcag ggttctactg glgtaaggca gcaacaatgc ctacacgct    900
calabctgac agcccgcaga tcttggatcc agctgcagat cctgcactc catctgttcc    960
tcactctcag cctgaaaag gctctgaatc tggagggaac caaggtgaca cttcaactgg    1020
aaaccacgga agattctctg ccgactttgt acaggtttta tcatgaggtt gttcccctga    1080
ggcacaagtc agtccgctgl yaaaggggag catccatcag ctctctcactg actacagaga    1140
attcaggga ctactactgc acagctgaca atggccttgg ccgcaagccc agtaaggctg    1200
tgagcccttc agtcaactgtt cccgtgtctc atcctgtctt caacctcagc tcccctgagg    1260
acctgatttt tgaggagacc aagylgaaac tcaactgtga agcccagaga ggttcaactc    1320
ccatctgla ccaglttcat catgaggatg ctgcccctga gggtaggtcg gccaaactctg    1380
caggaggagt ggcacacagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca    1440
cagctgacaa tgcctllgga ccccagcgca gtaagcgggt gaggctctcc atcaactgtc    1500
ctgtgtctca tctgtctctc acctcagct ctgctgaggc cctgactttt gaaggagcca    1560
ctgtgacact tcactglgaa gtccagagag gtcccaccac aatccatac cagttttatc    1620

```

ES 2 586 850 T3

atgaggacat gccoectgtg agcagctcaa caoootolgt gggagagtg tcoctcagct 1680
tctctctgac tgaaggacat tcagggcaatt actactgcac agctgacaat ggottttgto 1740
cccagcgcag tgaagtgtg ggttaagtgc ggtttcttgc cagtcaccca cccclggctg 1800
agttctctct caccanttc tLtaaaaao tgtttgcaet gtccagtttc cLccccaat 1860
caactaata ccoctcttgg cttctctctc aactaactag ctggggtttt ccttactcat 1920
aagtcctggc tcagccagac cccataaaca gctcagtaga tccccagct tLaccuaat 1980
gaatttaftt attgtatctt ctccLcLlL ctgttatgtt ccaacagtag gccaattttt 2040
cttgatgcac ggagcgtgtc ctactctctc actgacattt ccatattaac ttagctacaa 2100
gcacagctct atagataaat attggtcag accataaatt ctccaaagga tttccaatct 2160
tatggtagat tLggagaaa gctgtgtgtg acaaaggggg aaatggctcc ctaggaaaca 2220
actctcmeta cttctggagt ttttatgctc cctgttttc taacctgcta aaatcagtat 2280
cattLlaltg tattatctta aaaaaactat tcttgaagLa tgcatacat tcaagaaacg 2340
tctgcaaaLL glalylguac gatttggtgt ctttttagga gclaahttg cctctgtttt 2400
acttgaatct ttgttatag aaactggggg aaagtttact tcttttccag agaagccaaa 2460
tggcatgata gaaaaatct gagcctgatg tgtcagacat gcccttagca taacttgttg 2520
agtaaagagg ctatctttaa aatgtgaatg tctcagact actccaaagt cacagccaaa 2580
tctactagga agctcttaga cLccactcat tctgcctccc actactatct ttttatccal 2640
gttttacttt cttctcatat ccagcagcat cttaagcttc tctatctct gttctctgac 2700
tgtcaccctt aatgccagta gaatgtaagc Llcattgaga cagaactgca tccatcttgg 2760
tcttcacaac atccctgtgc ctactcagtg tttggcacac agtaggtct cagtcaacat 2820
ttgtaactta gtggacagat galatgaca gatgataaga cgggattta aaaaaactc 2880
tagcaagcc caagaggaaa aaaaaaaag clLlLLtaga aatgaaatac caatttgaag 2940
cagtaagaat agattggata tctttgaaa ccattaatg aatgaagaac caatttgaga 3000
aaacaatana gaatgcaag tagaaagata cagaaataaa ggcaaaagtt ataatatgga 3060
aatoagaca tggattttgc tctatccagt tatgttgata attaaaatgg agacctcag 3120
aaaattgac cgaagagtaa aatgcaactc aaaaatgtag tagaaattgt tgggaagtaa 3180
agaaaacltg aatctgtaga tcagaacata tatgttgatg actttatga ctttgaggtt 3240
aaaaatata atatgtgct atgattatgg ygaaaaaagc agtctctca gaaagaaaa 3300
actcaagtha glcttagact ttgcagtgca ctcagtacca aagagllacc acacaaaggg 3360
agagtgggcc tccagagat gccgggclg cctaacagct caggtctcc taaaclccga 3420

ES 2 586 850 T3

cacagagttc ctgctttggg tggatgcalt totcaattgt catcaagctg ylggggtac 3480
 tgcagtgtgc tgcacaatgg gacagcacac agcctgtgca catgggacal gtgatgggtc 3540
 tccccacggg gggtgcaatt cacactcttc caactgtctc aaactctaac gtgggcaatt 3600
 gacaccaagg taactttctc cctgtctatg tgtcagtgtc tacctqccca agtaagtggc 3660
 tttcatacac caagtcocga agttcttccc atcctaaccg aagtaacca gcaagtcaag 3720
 gccaggagga ccagggtgtc agacagaaca catactggaa cacaggaggt gctcaattac 3780
 tatttgactg atggaclgaa tgaatgaatg aatgaggaag aaaactgtgg gtaatcaaac 3840
 tggcataaaa tccagtgcac tccctaggaa atccgggagg tattctggct tcttaagaaa 3900
 caaccgaaga gaaggagctt ggatgaaga actgttcaac aagaagaagg gcttcttcaac 3960
 acttttatgt gcctgtggat cccctgagga tctglgaaaa tacagatact gattcaglyg 4020
 gtctgtglag agcctgagac tgcattctta acatgtccc aggggatgct gacgtctctg 4080
 gccctgggac tgcactgcac gcatgtgaag ccttataggl ctcagcagag gcccatggag 4140
 aggyaatctg tggctctggc tgcaccagcc ccaactcggc tcacacggat cglgctctc 4200
 cctggccagc ctllggccac agcaccacca cctgctgttg ctgagagagc ttctttctctg 4260
 tqacatgttg gctttcatca gccaccctgg gaagcggaaa gtaactqcca ctatctttgt 4320
 ttccccacot caggctctac actttcccat gaaaagggtg aatgtatata acctgagccc 4380
 totcaattca gagttgttct cccatctctg agcaatggga tgttctgttc cgtttttazg 4440
 atatccatca cactttatct tgacttttgc tcccagtgga ttgtacagtg atgactttta 4500
 agccccacgg cccctgaata aaatctcttc aagggcactg gaagctcaat ccacctqaac 4560
 catggctttt catgcttcca agtgbtcagg ccttqcccag atagacaggg ctgactctgc 4620
 tgcaccaacc tttcaaggag gaaaccagac acctgagaca ggagcctgta tgcagcccag 4680
 tgcagccttg cagagyaaca ggctggaggo atttgtcact acacagata tgcactaaa 4740
 atagacgttg agcaagaqaa atgcattccc accgaggccg cttttttagg cctagttaga 4800
 agtcaagaag gacagcagca agcataggct caggattaaa gaaaaaaaaa tgcctcacagt 4860
 ctgttctgga ggtcacatca ccaacaaagc tcacgccta tgcagllctg agaaggtgga 4920
 ggcaccaggc tcaaaaaggg aaatttagaa tttctcattg ggagagtaag gtacccccat 4980
 cccagaatga taactgcaca gtccagaaac aaactccacc ctatgtggg tggaccocat 5040
 ccagtctgll gaaggcctga atgtaacaaa agggcttatt ctctctcaag taagggggaa 5100
 ctctgctttt gggctgggac ataaglllll ctgctttcag acgcaaacly aaaaatggct 5160
 ctctctgggl ctllagcttg ctggcatatg gactgaaaga aactatgcta ttggatctcc 5220
 tggatctcca gcttctgac tgcagactct gagatattgc agcclclaca gtcacaagag 5280
 ctaattcaat ctaataaac aatcttctc 5308

<210> 5

<211> 734

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

ES 2 586 850 T3

Met Leu Leu Trp Leu Leu Leu Leu Ile Leu Thr Pro Gly Arg Glu Gln
 1 5 10 15

Ser Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser
 20 25 30

Thr Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser
 35 40 45

His Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu
 50 55 60

Leu Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr
 65 70 75 80

Gln Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu
 85 90 95

Phe Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu
 100 105 110

Gly Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr
 115 120 125

His Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr
 130 135 140

Asn Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 145 150 155 160

Tyr His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val
 165 170 175

ES 2 586 850 T3

Thr Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro
 180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr
 195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu
 210 215 220

Gln Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
 225 230 235 240

Arg Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly
 245 250 255

Ser Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg
 260 265 270

Ser Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val
 275 280 285

Asn Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn
 290 295 300

Met Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe
 305 310 315 320

Ser Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln
 325 330 335

Arg Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp
 340 345 350

Ala Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu
 355 360 365

Ser Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val
 370 375 380

Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu
 385 390 395 400

Glu Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg
 405 410 415

Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly

ES 2 586 850 T3

420	425	430
Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn 435 440 445		
Tyr Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly 450 455 460		
Val Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu 465 470 475 480		
Arg Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His 485 490 495		
Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His 500 505 510		
Glu Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala 515 520 525		
Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys 530 535 540		
Glu Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu 545 550 555 560		
Asn Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly Leu Thr Ala Ala Gly 565 570 575		
Ile Thr Gly Leu Val Leu Ser Ile Leu Val Leu Ala Ala Ala Ala Ala 580 585 590		
Leu Leu His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala 595 600 605		
Thr Gly Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser 610 615 620		
Ser Arg Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro 625 630 635 640		
Leu Ala Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Val Asn Pro Gly 645 650 655		
Asp Ser Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys 660 665 670		

ES 2 586 850 T3

ggggagtccc atgannolya cctgtgagac ccagctctct ccacagaggn cagatgtcca 960
 gotgcaatto tccctcttca gagatagcca gaccctcggg Ltgggetgga gcaggtcccn 1020
 cagactccag atccctgcca tctggactga agactnaggg tcttactcgtt gLgaggtega 1080
 gacagtgacl cacagcatca aaaaaaggag cctgagatct cagatacgtg tacagagaqt 1140
 cctgtgtctt aatgtgaato tagagatccg gccacccgga yggcagctga ttgaaggaga 1200
 aatatgggc cllatttget cagtagccca gggttcaggg actgtcacat tclccctggca 1260
 caaaqaagga agagtaagaa gctctggtag aaagaccag cgttccctgt tggcagagcl 1320
 gcattgtctc accgtgaagg agagtgatgc ayggagatac tactgtgcag ctgataacgt 1380
 tcacagcccc atccctcagca cgtggattcg agtccaccgt agaallccgg tatctcacc 1440
 tgcctccacc ttcaggctc ccagggccca cactctcgtg ggggacctgc tggagcllca 1500
 ctgtgagtc ctgagaggcl clccccagat cctgtaccga ttttatcctg aggatgtcac 1560
 cctggggaac agctcagccc cctctggagg aggagcctcc tccaacctct ctctgactgc 1620
 agaacattct ggaaactacl ccuglyatgc agacaatgcc ctggggccc agcacagtca 1680
 tggagtgagt ctcagggtca caqtcccggt gtctcgcgcc gtccctacccc ccagggtccc 1740
 cggggcccag cclglygggg gggacctcgt ggagctccac tctgagtccc tgagaggctc 1800
 cttcccgatc ctgtaactcgt tttatcagga ggatgacccc ttgggyaaca tctcggccca 1860
 ctctggagga ggggcatcc lcaacctccc ctgactaca gaacattctg gaaactactc 1920
 atctgaggtt gacaatggcc tgggggccca ccacagtaaa gLgylgacac tcaatgttac 1980
 aggaacttcc aggaacagaa caggccllac cgtctcggga atcacgggc tggctcctag 2040
 catctcgtc cttcctcgtg cctctcctct gctgcattac gccagggccc gaagaaacc 2100
 aggaggactc tctgccctcg gaacatctag tcacagtccc agtgagtgtc aggagcctc 2160
 ctctccagg ccttccagga tagacctca agagccact cactctaaac cactagcccc 2220
 aatggagctg gagccaatgt acaqcaatgt aaatcclyga gatagcaacc cgatttattc 2280
 ccagatctgg agcatccagc atacaaaaga aaactcagct aattgtcca tgatqcatca 2340
 agagcatgag gaacttacag tctctatctc agaaetgaag aagacacccc cagaagactc 2400
 Lgcaggggag gctagcagca gaggcagggc ccatgaagaa gatgatgag aaaactatga 2460
 gaatgtacca cgtgtattac tggectcaga ccactayccc cttaccaga gtggcccaca 2520
 ggaaacagcc tgcannall lllllctcgt tctctccaac cacacatcat ccatctctcc 2580
 agaactctgc tctacagagg ctgggtgca gggtatgtga ggctgagca aaggcllyca 2640
 aatctccccc gtgcctgac tgtgtgttcc ccaggaagag agcaggcagc ctctgagca 2700
 gcaclgtgt atttccacag tggagacag tggcaaggca ggagggccc cagctcctag 2760
 ggtgtgcga tagaggagga gaggaaatg gcttagccag ggttacaagg gcacaatca 2820
 gcccaattga tccaagtgt atcgaagct gttaatctgc tctctgtata aacaatttgc 2880
 tccaaatatt tggttccct tttttgctg gctggtagtg gcattctga tgttttgggtg 2940
 tatatctct atccttcta caalallggg 2970

<210> 7

<211> 508

ES 2 586 850 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 7

```

Met Leu Leu Trp Ser Leu Leu Val Ile Phe Asp Ala Val Thr Glu Gln
 1           5           10           15

Ala Asp Ser Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp
 20           25           30

Ser Ile Val Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys
 35           40           45

Met Ala Tyr His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe
 50           55           60

Ser Asp Phe Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr
 65           70           75           80

Phe Cys Ser Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn
 85           90           95

Ile Val Lys Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr
 100          105          110

Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys
 115          120          125

Glu Thr Arg Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys
 130          135          140

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

```

ES 2 586 850 T3

Glu Leu Gln Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp
 165 170 175

Cys Lys Ala Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln
 180 185 190

Ser Gln Ile His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu
 195 200 205

Ile Arg Ala Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu
 210 215 220

Leu Cys Ser Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr
 225 230 235 240

Arg Glu Ala Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu
 245 250 255

Ser Ala Glu Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys
 260 265 270

Tyr Tyr Cys Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val
 275 280 285

Val Asn Ile Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu
 290 295 300

Arg Ser Pro Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His
 305 310 315 320

Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His
 325 330 335

Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala
 340 345 350

Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
 355 360 365

Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val
 370 375 380

Ser Ile Ser Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala Gly
 385 390 395 400

ES 2 586 850 T3

Val Leu Trp Gly Leu Phe Gly Val Leu Gly Phe Thr Gly Val Ala Leu
 405 410 415

Leu Leu Tyr Ala Leu Phe His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr
 420 425 430

Asn Glu Pro Arg Gly Ala Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr
 435 440 445

Ser Ser Pro Thr Pro Asp Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn
 450 455 460

Val Gly Ser Val Asp Val Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met
 465 470 475 480

Gln Gln Pro Glu Ser Ser Ala Asn Ile Arg Thr Leu Leu Glu Asn Lys
 485 490 495

Asp Ser Gln Val Ile Tyr Ser Ser Val Lys Lys Ser
 500 505

<210> 8

<211> 2580

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 8

tggtgaccaa gactacatct cttttcaaat agctggatta ggtctcatg ctgctgtggt	60
caatgctggt catctttgat gcagtcactg aacaggcaga ttcgtgacc ctgtgaggc	120
cctcttctgt ctccgaagga gacagcatcg ttctcaaatg ccaggagaa cagaactgga	180
aaactcagaa gatggcttac cataaggata acaaagagt atctgttttc aaaaaattct	240
cagatttctt tatccaaagt gcaqttttaa gtgacagtgg taactatttc tgtaglacc	300
aaggacaact ctttctctcg gataaaactt caaatatagc aaagataaaa gtccaagagc	360
tctttcaacg tcttgigutg actgccagct ccttcagacc catcgaaggg ggtccaglga	420
gcctgaaatg tgagaccgg ctctctccac agaggllgga tgttcaactc cagttctgct	480
tttccagaga aaaccaggtc ctggggtcag gctggagcag ctctccggag ctccagattt	540
ctccctgtg gactgaagac acagggtctt actggtgcaa gccagaaaag gtgactcaca	600

ES 2 586 850 T3

ggatcagaaa acagagccclc caatcccaga ttcacgtgca gagaatcccc atctctaatg 660
 taagcttggg gatccggggc cccgggggac aggtgactga aggacaaaa ctgatccclgc 720
 tetgctcagt ggctgggggl acaggaaatg tccallctc ctggfacaga gaggccacag 780
 gaaccagtat gggaaagaaa acccagcgtt cctgtgcagc agagctggag atcccagctg 840
 tgaaagagag tgatgcgggc aaatattact gtaqactga caucggccat gtgcctatcc 900
 agagcaaggL gylgaalata cctgtgagaa ttccagtgtc tgcctctgc clcaacctca 960
 gctctctcgg ggcccaggtt gcagtggggg acctgtgga gcttcactgt gaggccctga 1020
 gaggtctctc cccaatcttg taccatcttt atcatgagga tgtcacccll gggaacagct 1080
 cggccccctc tggagggagg gcctccttca acctctcttt gaclycagaa cattctggaa 1140
 actactctcg tgaggccaac aacggccclg gggcccagtg cagtgaqgca gtgccagctt 1200
 ccatctcagg acctgatggc tatagaagag acctcatgac agctggagtt ctctggggac 1260
 tggcttgggt ccttggcttc actgggttg cttlccclgl gtatgccttg ttccacaaga 1320
 tctcaggaga aagttctgoc actaatgaac ccagggggc ttccaggcca aalccctcaag 1380
 agtccacctc ttcaagccca accccagaca tggaggagct gcagccagtg tatgtcaatg 1440
 tgggctctct agatgggat gtggtttatt cccaggtctg gaggatgcag cagccagaaa 1500
 gctcagcaaa catcaggaca cttctggaga acaaggactc ccaagtcac tactctctcg 1560
 tgaagaaatc ataaccttg gaggaatcag aagggagat caacagcaag gatggggccl 1620
 cattaagact tgcataaaaa ccttatgaaa atgcttgagg cttatcaect gccacagcca 1680
 gaacttgccl caggaggca cctctgtcat ttttgcctg atgatgttc ttctcaata 1740
 tctctcttca cctatcaata ttcaattgaac tggctgtaca tccagacct gtgcaataa 1800
 actattctcg ctactctc ttaagcaatc agtctgtaaa gatttgaggg aagaatgaat 1860
 aagagalaca aggtctcacc ttcatctact gtgaagtgat gagaacagga cttgatagtg 1920
 gcttattaac ttatttatgt gctgtggaa acagtttgc atattttgt tgagaatttt 1980
 tgcaaatatg ttcatggga atattggct gaaatttct ttccactct gtctctgcca 2040
 gaatgtttgt atcaggctga tgcctgcttc atagaatgag ttaggcagga gccctctc 2100

 cttgattttt tggcatagtt tcaqcaqat tggtaaccagt tattctttct gcactttgta 2160
 gaattcagct atgaatccat ctggctcagg gcttttctgt tggttggtaa gttttttatt 2220
 actaatcca cctcagcgtt tgatattggt ctaggagggg tttctgtctc ttctggttc 2280
 aatcttggga gattgtgtgt ttccaggaat ttageccttt cclccagait ttctcttca 2340
 tgtgcacga cttagtgta aacataaccl atatgcactg gaaacccaaa aaatctgtgL 2400
 gacttcttt atgcagcat ttgttttatt ctggagtct cgaactgaac ctgcaatata 2460
 accaaagtat gcataagtt gcaaaaatgt galllltgac atagtaataa lgggtatttg 2520
 caataaacta tgatattact tttgtaagla tatagaataa aatgtaala atctataaaa 2580

<210> 9

<211> 429

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 586 850 T3

<400> 9

Met Leu Pro Arg Leu Leu Leu Ile Cys Ala Pro Leu Cys Glu Pro
 1 5 10 15

Ala Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro Ser His Pro Thr Glu Gly Ser
 20 25 30

Pro Val Thr Leu Thr Cys Lys Met Pro Phe Leu Gln Ser Ser Asp Ala
 35 40 45

Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly
 50 55 60

Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Glu Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu
 85 90 95

Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp
 100 105 110

Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp
 115 120 125

Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr
 130 135 140

Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr
 145 150 155 160

Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser
 165 170 175

ES 2 586 850 T3

Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser
 180 185 190

Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro
 195 200 205

Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Ala Val Glu Asp Val
 210 215 220

Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
 225 230 235 240

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

Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly
 260 265 270

Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu
 275 280 285

Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His
 290 295 300

Met Thr Ser Gly Val Ile Glu Gly Leu Leu Ser Thr Leu Gly Pro Ala
 305 310 315 320

Thr Val Ala Leu Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg
 325 330 335

Arg Ser Ala Arg Asp Pro Leu Arg Ser Leu Pro Ser Pro Leu Pro Gln
 340 345 350

Glu Phe Thr Tyr Leu Asn Ser Pro Thr Pro Gly Gln Leu Gln Pro Ile
 355 360 365

Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asp Glu Val Tyr Ser Leu Ala
 370 375 380

Tyr Tyr Asn Gln Pro Glu Gln Glu Ser Val Ala Ala Glu Thr Leu Gly
 385 390 395 400

Thr His Met Glu Asp Lys Val Ser Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Arg
 405 410 415

Lys Ala Asn Ile Thr Asp Val Asp Tyr Glu Asp Ala Met
 420 425

<210> 10

<211> 2303

5 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 10

ES 2 586 850 T3

```

yaggeatete taggtaccat cctgaactg gtctcatgc tgccaggct gttgctgtg 60
atcctgtgctc caatctgtga acctgcccag ctgtttttga tagccagccc ctcccatccc 120
acagagggga gccagtgac cctgacgtgt aagatgccct ttctacagag ttcagatgcc 180
cagllccagl lctgcttttt cagagacacc cggccttgg gcccaggctg gacagctcc 240
cccaagctcc agatcctgc catgtggaaa gaagacacag ggtcatactg gtgagaggca 300
cagacaatcg cgtccaaagt cttgaggagc aggaqatccc agataaatgt gcacagggtc 360
cctctcctc atgtgagctt ggagactcag ccccaggag gacaggtgat ggagggagac 420
aggctggctc tcatctctc agttgctatg ggcacaggag acatcacctt cctttgctac 480
aaaggggctg taggtttaaa ccttcagtca aagaccacg gttcactgac agcacagtat 540
gagallcctt cagtgagga gagtgatgt gagcaatatt actgtgtagc tgaanaatgc 600
tatggtccc gccccagtg gctggtgagc atcactgtca gaatcccgtt gtctgccc 660
atcclcalge tcaggctcc cagggccag gctgcagtgg aggatgtgc ggagcllcau 720
tgtgagccc tgagaggctc tctccaate ctgtactggt tttatcaga ggatatacc 780
ctggggagca ggtggcccc ctctgggga ggagcctct tcaaccttc cctgactgaa 840
gaacattctg gaaactact ctgtgagcc aacaatggc tggggccca gggcaglgay 900
gggtgacac tcaactcac agtgcctact gggccagaa gcaatcact taactcagga 960
gtcattgagg ggtgctcag cacccttgg ccagccacc tggcctatt allllgelac 1020
ggcctcaaaa gaaaatagg aagacgtta gccagggac caatcaggag ccttcccagc 1080
cctctacccc aagagttcac ctacctaac tcaactacc cagggcagcc acagcctata 1140
tatgaaaatg tgaatgtgt aagtgggat gagglllatt cactggccta ctataaccag 1200
cgggagcagg aatcactagc agcagaaacc ctggggacac atatggagga caaggttcc 1260
ttagacatct attccaggt gaggaagaa aacattacag atgtggacta tgaagatgct 1320

```

ES 2 586 850 T3

```

algtaaggtt atggaagatt ctgctcttfg aaaaccatcc atgaccccaa gccccaggcc 1380
tgaatagttc ttacagagalc ctggggcatt agctttccag tatacctctt ctggatgcca 1440
ttctccatgg cactatctct tcattctactg tgaagtgaag ttggccqacq cctgaagaaa 1500
ctacctagga gaactaattg acacaggagt gacagggaot ttgttatccg aaccagatcc 1560
ctgcccggctc ctctgaaaac aggtcatatt gtgcctctcc gtttacaaga ggaacacaa 1620
tggaataaaa gaaattggga tcttgggttg gagggacagt gaagcttaga qcacatgaac 1680
tcaaggttag tgaactctga ggaacttcaca gagagagctg tgcccctccat tcagtccaaq 1740
tgccttctcc gccacagacg cacagaactc cagcccctcc acttacatgg atcactcgagt 1800
ttccacctaa aatatgatto tatttatttt gagtcaatgt taccaaaata gaactaaaac 1860
aaagttagct aaaagttat tgggaactca cttaatttta gtgactgatt ttctgtatata 1920
taggccaacc tataccacat ccaaaattat gtacttatta cagcccctag aagctttata 1980
aatacagtgt gtctctcttt atccacaaa tttttgaaat cgtggtaata tggtttgaaa 2040
cctgtatctt aattattttt tttttaaat gagacagggt ctcaactctgl caclcaatct 2100
ggaatgcagt ggcacaatct tgcctcaactg caacgctctc ctctcaggct caagcaaac 2160
tclcaactca gccctgctgag agctggggac cacaggcaca tgcacacaaa ctctggccatt 2220
ttttgtctta cgtagagaca agacttcacc gttttgccc ggtgggctc aaactctctg 2280
gctcaagcaa tqtattgaat ttt 2303

```

<210> 11

<211> 90

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 11

```

gggactgaca gcaacttttc ttctactagt tcattctaac tttctctctg taactggcga 60
gacaacctgt cttaaglaac tgaagggaaa 90

```

<210> 12

<211> 90

10 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 12

```

gggactgaca gcaacttttc ttctactagt tcattctaac acactgctct gtacggggca 60
cgtgggcaca ggtgcacact cacactcaca 90

```

<210> 13

15 <211> 90

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 13

ES 2 586 850 T3

tccactgac gcatgcagga aggggcacct cccottaacc acaactgctct gtaacggggca 60
egtgggcaca ggtgcacact cacactcaca 90

<210> 14

<211> 2499

<212> ADN

5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 14

ctcaalecagc tttatgcaga gaagaagcct actgagctca ctgctgggco tgggtcagcc 60
aagtgcctgc lllggcaatct gggctgacct ggcttgcctc ctccagaactc cttctccaac 120
cctggagcag gcttccatgc tgcctggggc gtccttgcctg gcctttgcctc cagtcctgtg 180
acaactctgca gctgcacaca aacctgcgat ttccctccat cctccatgga ccacattctt 240
caaaqgagag agagtgcact tgacttgcaa tggatttcag ctctatgcaa cagagaaaac 300
aacatgggat cctcggcact actggggaga aaagttagcc ctgaacctcag gaaacacct 360
cgaggttcgg caatctggac tgtacagatg ccaggcccg ggctccccac gaagtaacc 420
tgtgcgcttg ctcttttctt cagaactcctt aatcctgcag gcaccatatt ctgtgtttga 480
aggtgacasa ttggttctga gatgccacag aagaaggaaa gagaattga ctgctgtgaa 540
atatacttgg aatggaaaca llllllccat llllaataaa agctgggata ticttatccc 600
acaagcaagt tcaataaca atggcaatta tcgatgcatt gqatatggag atgagaatga 660
tgtatctaga tcaaatctc caataatcaa aattcaagaa ctatttccac atccagagct 720
gaaagctaca gactctcagc ctacagaggg gaattctgta aacctgagct gtgaaacaca 780

ES 2 586 850 T3

gcllccctcca gagcgggicag acaccccact lcactttcaac ttcttcagag atggcgaggt 840
catccctgca gactggagca cgtaccggga actccaqctc ccaaccgctc ggagagaaaa 900
ctcaagatcc tattggtgtg gtgctgaaac agtgaggggt aecatccaca agcacagtcc 960
ctagctacag atccatgtgc aggggatccc tgtgctctgg gtctctctgg agaccagcc 1020
ctcagggggc caggctgttg aaggggagat gctggctcct gtctgctccg tggctgaagg 1080
cacaggggat accacattct cctggcaccg agaggacatg caggagagtc tggggaggaa 1140
aactcagcgt tccttgagag cagagctgga gctccctgcc atcagacaga gccatgcagg 1200
gggataactac tctacagcag acaacagcta cggccctgac cagagcatgg tctgtaatgt 1260
cactgtgaga gagaccocag gcaacagaga tggccttgac gcgcggggag ccactggagg 1320
getgctcagt gctctttctc tggctgtggc cctgctgtct cactgctggc gtcggaggaa 1380
gtcaggagtt ggtttcttgg gagacgaaac cagctccctc ccgctccaq gcccaggaga 1440
gtccctccat tccatctgcc ctgcccaggl ggagclicag tggllglatg ttgatgtaca 1500
ccccaaaaag ggagatttgg tatactctga gatccagact actcagctgg gagaagaaga 1560
ggaagctaat acctccagga cacttctaga ggataaggat gtctcagttg tctactctga 1620
ggtaaagaca caacaccag ataactcagc tggaaagatc agctctaagg atgaagaaag 1680
tlaagagaat gaaaagttac gggaacgtcc tactcatgtg atttctcct tgtccaaagt 1740
cccaggccca gtgcagctct tggggcactt ggaatgatca actcattcca gctttctaaa 1800
ctctctcatg catatgcatt cactccaggt aatactcatt cgtctactct gatgttggga 1860
tggaatggcc tctgaaagac ttcactaaaa tgaccaggat ccacagttaa gagaagacc 1920
tgtagtattt gctgtgggac tgacctaatg catcccttag ggtctgcttt agagaagggg 1980
gataaagaga gagaaggact gttatgaaaa acagaagcac caattttggt gaattgggat 2040
ttgcagagat gaaaaagact cgggtgacct gatctctgct taatacatct acaaccattg 2100
ctcactgga gactcacttg catcagtttg tttaactgtg agtggctgca caggcactgt 2160
gcaacaatg aaaagccct tcacttctgc ctgcacagct tcaactgtca ggattcagtt 2220
gcagattaaa gaaccatctt ggaatggttt acagagagag gaatttaaa gaggacatca 2280
gaagagctgg agatgcaagc tctaggtgac gcttccaaaa gcaaatgata attatgttaa 2340
tgtcattagt gacaaagatt tgcaacatta gagaaaagag acacaaatat aaaattaaaa 2400
acttaagtac caactctcca aaactaaatt tgaactttaa atactagtat aaactcataa 2460
taaactctgc ctttaaatca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2499

<210> 15
<211> 515
<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 15

ES 2 586 850 T3

Met Leu Leu Trp Ala Ser Leu Leu Ala Phe Ala Pro Val Cys Gly Gln
 1 5 10

Ser Ala Ala Ala His Lys Pro Val Ile Ser Val His Pro Pro Trp Thr
 20 25 30

Thr Phe Phe Lys Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Asn Gly Phe Gln
 35 40 45

Phe Tyr Ala Thr Glu Lys Thr Thr Trp Tyr His Arg His Tyr Trp Gly
 50 55 60

Glu Lys Leu Thr Leu Thr Pro Gly Asn Thr Leu Glu Val Arg Glu Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Tyr Arg Cys Gln Ala Arg Gly Ser Pro Arg Ser Asn Pro Val
 85 90 95

Arg Leu Leu Phe Ser Ser Asp Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Tyr Ser
 100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Leu Arg Cys His Arg Arg Arg Lys
 115 120 125

Glu Lys Leu Thr Ala Val Lys Tyr Thr Trp Asn Gly Asn Ile Leu Ser
 130 135 140

Ile Ser Asn Lys Ser Trp Asp Leu Leu Ile Pro Gln Ala Ser Ser Asn
 145 150 155 160

Asn Asn Gly Asn Tyr Arg Cys Ile Gly Tyr Gly Asp Glu Asn Asp Val
 165 170 175

Phe Arg Ser Asn Phe Lys Ile Ile Lys Ile Gln Glu Leu Phe Pro His
 180 185 190

Pro Glu Leu Lys Ala Thr Asp Ser Gln Pro Thr Glu Gly Asn Ser Val
 195 200 205

ES 2 586 850 T3

Asn Leu Ser Cys Glu Thr Gln Leu Pro Pro Glu Arg Ser Asp Thr Pro
210 215 220

Leu His Phe Asn Phe Phe Arg Asp Gly Glu Val Ile Leu Ser Asp Trp
225 230 235 240

Ser Thr Tyr Pro Glu Leu Gln Leu Pro Thr Val Trp Arg Glu Asn Ser
245 250 255

Gly Ser Tyr Trp Cys Gly Ala Glu Thr Val Arg Gly Asn Ile His Lys
260 265 270

His Ser Pro Ser Leu Gln Ile His Val Gln Arg Ile Pro Val Ser Gly
275 280 285

Val Leu Leu Glu Thr Gln Pro Ser Gly Gly Gln Ala Val Glu Gly Glu
290 295 300

Met Leu Val Leu Val Cys Ser Val Ala Glu Gly Thr Gly Asp Thr Thr
305 310 315 320

Phe Ser Trp His Arg Glu Asp Met Gln Glu Ser Leu Gly Arg Lys Thr
325 330 335

Gln Arg Ser Leu Arg Ala Glu Leu Glu Leu Pro Ala Ile Arg Gln Ser
340 345 350

His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Ser Tyr Gly Pro Val
355 360 365

Gln Ser Met Val Leu Asn Val Thr Val Arg Glu Thr Pro Gly Asn Arg
370 375 380

Asp Gly Leu Val Ala Ala Gly Ala Thr Gly Gly Leu Leu Ser Ala Leu
385 390 395 400

Ile Leu Ala Val Ala Leu Leu Phe His Cys Trp Arg Arg Arg Lys Ser
405 410 415

Gly Val Gly Phe Leu Gly Asp Glu Thr Arg Leu Pro Pro Ala Pro Gly
420 425 430

Pro Gly Glu Ser Ser His Ser Ile Cys Pro Ala Gln Val Glu Leu Gln
435 440 445

ES 2 586 850 T3

Ser Leu Tyr Val Asp Val His Pro Lys Lys Gly Asp Leu Val Tyr Ser
 450 455 460

Glu Ile Gln Thr Thr Gln Leu Gly Glu Glu Cln Glu Ala Asn Thr Ser
 465 470 475 480

Arg Thr Leu Leu Glu Asp Lys Asp Val Ser Val Val Tyr Ser Glu Val
 485 490 495

Lys Thr Cln His Pro Asp Asn Ser Ala Gly Lys Ile Ser Ser Lys Asp
 500 505 510

Cln Glu Ser
 515

<210> 16

<211> 2805

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 16

```

cggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt tttggaattg aggaaacttc      60
tcttttgatc tcagcccttg gtggtcaggg tcllcalget gctgtgggtg atattactgg      120
tcttggtccc tgtcagtgga cagtttgcaa ggacaccocag gccattatt ttcctccagc      180

ctccatggac cacagctctc caaggagaga gagtgaacct cacttgcaag ggatttcgct      240
tclaclcacc acagaaaaca aaatggtacc atccqtacct tgggaaagaa atactaagag      300
aaaccccaga caatactctt gaggctcagg aatctggaga gtacagatgc caggcccagc      360
gcctccctct cagttagcct gtgcacttgg atttctcttc agcttcgctg alcelgpaag      420
ctccactttc ngtgtttgaa ggagactctg tggttctgag gtgcgggca aagccggaag      480
taacactgaa caatactatt tacaagaatg ataatgtcct gccattcctt aataaaaagaa      540
cigacttcca tattctctcat gcattgtcca aggacaatgg tgcatacgc tgtactggat      600
ataaggaaag ttgttgccct gttctctcca atacagtcas aatccaagtc caagagccat      660
ttacacgtcc agtgctgaga gccagctctc ccagcccat cagcgggaac ccagtgaacc      720
tgacctgtag gaccacgctc tctctagaga ggtcagatgt ccagclungg ttcctctct      780
tcagagatga ccagacctg ggattaggct ggagctctct ccagaatttc cagattactg      840
  
```

ES 2 586 850 T3

ceatgtggag taaagattca gggllclact ggtgtaaggo agcaacaatg cclccacagcg 900
 lcatatctga cegcccyaga lccctggatac aggtgcagat ccclgcalct calccctgtcc 960
 tcaactccag cccctgaaaag gctctgaagt ctgagggaac caaggtgaca ctccaactgtg 1020
 aaaccagga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcalgagggc glcccccclga 1080
 ggcacaagtc agtcgcctgt gaaaggggag catccalcag cctctcaactg actacagaga 1140
 attcagggaa ctactactgc acagctgaca atggccttgg gccaagccc agtaaggctg 1200
 tgagcctctc agtcaactgt cccgtgtctc atccctgccc caacctcagc tctcctgagg 1260
 acctgatttt tgagggagcc aaggtgacac tccaactgtga agcccagaga ggttcaactcc 1320
 ccactctgta ccagtttcat catgaggatg ctgcccctga gcttaggtcc gccaaactctg 1380
 caggaggagt ggcacacagc ttctctctga ctgcagagca ttcagqqaac tactactgca 1440
 cagctgacaa tgctcttgc ccccagccca ctaaggcggc ggcctctcc atcaactgccc 1500
 ctgtgtctca tctgtctctc acctcagct ctgctgaggo cctgaacttt gaaggagcca 1560
 ctgtagactl lcaactgtaa gtccagagag gttcccacaa aatccclatc caqttttatc 1620
 atgaggacat gccctctgtg agcagctcaa ccccctctgt ggaagagtg tccctcagct 1680
 tctctctgac tgaaggacal lcaaggaaatl actucctgac agctgacaal ggccttggctc 1740
 cccagccagc tgaagtgtg agcctcttgg tcaactgtcc agtctctctc cccatctctc 1800
 cctcaggggt tcccagggcc caggctgtgg tgggggacct gctggagctt cactgtgagg 1860
 ccccgagagg ctctccccc atctglacl ggttttatca tgaggatgct acctgggga 1920
 gcagctcagc cccctctgga ggagaagctt ctctcaact ctctctgact gcagaacatt 1980
 ctggaaaact ctcatgtgag gccacaatg gcctagtggo ccagcacagt gacacaatat 2040
 cactcagtgt tatagttcca gtatctctc ccatctctcc ctccagggct cccagggccc 2100
 aggtctgtgt gggggacctg ctggagcttc actgtgaggo cctgagaggo tccctcccaa 2160
 tctgtactg gttttatcat gaagatgca cccctgggta gatctcagcc cctctctggag 2220
 gaggggccc ctccaacctc tctctgacta cagaacatc tggaaatctc tctgtgagg 2280
 cagacaatgg tctggagggc cagccagtg agatggtgac actgaaagt gcaggtgagt 2340
 cggccctgcc caccagcagc acatctgaga actgactgtg cctgtctctc ctgcagctca 2400
 aaatggagcc acagagctcc tcaggctgt tgccttctgt gccatcccag cacacttct 2460
 gcctgcagaa cctccctgtg aaagtctcg atccttctgt gtatggttcc aggaatctga 2520
 tgllicccag cagllctctt gaagatgctc aaagcactc actaaaaatg caaataagac 2580
 ttttttagaa cataaactat attctgaact gaaattatta catgaaaatg aaaccaaaga 2640
 attctgagca tatgtttctc tccctgagaa aggattagc tgtttcttgt ccgattctt 2700
 ctctcactga ctctcaagaa gccctactc ttgagtctct tccactactg gggatgtaaa 2760
 tgttcttcc atllccacal taaaaatct atgllaaaga aaaaa 2805

<210> 17

<211> 759

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

ES 2 586 850 T3

<400> 17

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
 1 5 10 15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
 20 25 30

Thr Val Phe Gln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
 35 40 45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
 50 55 60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
 65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
 85 90 95

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
 100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
 115 120 125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
 130 135 140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
 145 150 155 160

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

ES 2 586 850 T3

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
 180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
 195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
 210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
 245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
 260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
 275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
 290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
 305 310 315 320

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
 325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
 340 345 350

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

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
 370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
 385 390 395 400

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
 405 410 415

ES 2 586 850 T3

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
 420 425 430
 Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
 435 440 445
 Ala Thr Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
 450 455 460
 Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
 465 470 475 480
 Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
 485 490 495
 Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
 500 505 510
 Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
 515 520 525
 Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
 530 535 540
 Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
 545 550 555 560
 Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
 565 570 575
 Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
 580 585 590
 Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
 595 600 605
 Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
 610 615 620
 Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
 625 630 635 640
 Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
 645 650 655

ES 2 586 850 T3

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
 660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
 675 680 685

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
 690 695 700

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

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Gln
 725 730 735

Arg Ser Glu Met Val Thr Leu Lys Val Ala Gly Glu Trp Ala Leu Pro
 740 745 750

Thr Ser Ser Thr Ser Glu Asn
 755

<210> 18

<211> 4448

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 18

```

cggtgcaagt tctgactgt aagatcaagt ccaaacctgt ttggaaatg aggaaacttc    60
tcttttgcac tcagcccttg gtggtccagg tcttcatgct gctgtgggtg atannaccgg    120
tcttggtctc tgtcagtgga cagtttgcaa ggacaccag gccattatt ttctccagc    180
ctccatggac cacagtcttc caaggagaga gagtgcacct cacttgcaag ggatttgcgt    240
ctactcacc acagaaaaca aaatggtacc atcgggtacct tggcaagaa atactaagag    300
aaaccaccga caatatctt gaggttcagg aatctggaga gtacagaagc caggcccagg    360
gctcccctct cagttagcct ggcgaacttg attttcttcc agcttcgctg atcctgcaag    420
ctcactttc tctgtttgaa ggagactctg tggttctgag gtgccgggca aaggcggag    480
taacactgaa taatactatt tacaagaatg alaaagtcct ggcattcctt aataaaagaa    540
ctgacttcca tattcccat gcatgtctca aggacaatgg tgcattatgc tgcactggat    600
    
```

ES 2 586 850 T3

```

ataaggaaag ttgttgcoot glllcllcca atacagtcaa aatccaaglc caagagccat    660
llacacglec agtgetgaga gccagetcet tccagcccal cagcgggaac ccagtgaacc    720
tgaccgga gaaccagctc tctctagaga ggtcagatgt cccgctccgg tccgcttct    780
tcagagatga ccagaccctg ggattaggct ggaglcclcl ccugaatlcc cagattaactg    840
ccatgctggag laaagalcca gggllclact ggtgtaagcc aqcaacaatg cctcacagcy    900
tcatatctga cagcccgaga tccctggatac aggtgcagat cctgcctct catcctgtcc    960
tcaactctag cctgaaaag gclctgaall llgagggaac caaggtgaca cttcactgtg   1020
aaaccacgga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcctgagggc gtcccccctga   1080
ggcacaagtc agtccgctct gaagggggag catccatcag cttctcactg actacagaga   1140
atccaggga ctactactgc acagctgaca atggccttgg cccaagccc agtaagcctg   1200
tgaccctctc agcactctgt cccgctctc atcctgtctt caacctcagc tctcctgagg   1260
aactgatttt tgagggagcc aaggtgacac ttcactgtga agcccagaga ggttcactcc   1320
ccatctctga ccaglllcal catgaggatg ctgccttggc cctgagctcg gccactctg   1380
caggaggagt ggcactcagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca   1440
cagclgacaa lggctllcgc ccccagcgca glaagggcgt gaccclctcc atcactglec   1500
ctgtgtctca tctgtctctc accctcagct ctgctgaggc cctgactttt gaaggagcca   1560
ctgtgacact tcactgtgaa gtccagagag gttcccaca aatcctaac cagttttatc   1620
atgaggacat gccctctgtg agcagctcaa caccctctgt gggagagatg tccctcagct   1680
tctctctgac tgaaggacat tcagggcaat actactgcac agctgacaat gctttggtc   1740
cccagcgcag tgaagtggg agcctttctg tcactggtaa gtgctgggtt cttgccagtc   1800
accacccctt ggtgagcttc tctctcacc attccttaa aaactctgtt gcactgccc   1860
gtttctctcc ccaatcaact taatccctt cttggcttcc tctcaacta actagctggg   1920
gttttccgta cccataagtc ctggctcagc cagacccta aaacagctca gtagattccc   1980
cagcttttac caatgaatt tatctattgt atttctctt catcctctgt atgttccaac   2040
agtacgcca ttttcttga tgcacggagc gtgtcctact tctctactga catttacata   2100
ttaacttagc tacaagcaca gtcttataga taaatattgg tcaagaccti aaallclcca   2160
aaggatttcc aatcttatgg tagatttggc gaagctctgt ggtgaacaaa gggggaatg   2220
gctccctagg aaccaactcc tcaactctt ggagtttcta tgatccctg ttttctaac   2280
tqctaaaaac agtatcattt tattgtatta tlllaaaaa actattgttc aqtatgaca   2340
tacattcaag aaacgtgtgc aaattgtatg tqctacgattt ggtgtctttt raggagctae   2400

```

ES 2 586 850 T3

gllgottcog tttttacttg aalclltggt tatagaaact gggggaaagt ttacttltct 2460
 ttcagagaag ccaaatggta tgatacaaaa atcltgagcc tgatgtgtca gacatgcccc 2520
 tagcataact tgttgagtaa agaggttatt tttaaaatgt gaalglctcg agactactcc 2580
 aaagtcagag ccaaatctac taggaagcct ctgactlca ctccattctgc atcccallec 2640
 tatanlllta tccatgtttt actttctctct catattcagc agcatcttca gctctittat 2700
 tttctgttc ttgactglca ccttaatgc cagtagaatg laagcttcat gagaacagaa 2760
 ctgcacocat ctgggtcttc acaacalccc tgtgcctact cagctgttgy cacacagtag 2820
 gctctcaqtc aacatttgta atttagtggc cagatgatct gacaagatga taagagggga 2880
 tttaaaaaaa tcalctagca aagcccaaga ggaaaaaaaa caaagctatt ttagaatga 2940
 aataccaatt tgaagcagta agaatagatt ggatctcttt gaaaaccatt aattcaatga 3000
 agaaccaalt tgagaaaaa atacagaatg caaaglagaa agatacagaa ataaaggcaa 3060
 aagttataat atggaaatca gacaatggat ttctctgtat ccagllcagf ggataattaa 3120
 aatggagacc ctccagaaat tgaaccgag agtaaaatga aactcaaaa tqtactagaa 3180
 attgtlgyga aglaaaagaa acttgaatat ctacatcagc acatctatgt tgatgacgtt 3240
 attgactttg agcttaaaaa tatatatatg tgcctatgat tatggggaaa aaagcagtcg 3300
 tctcagaaag aaaaacatca agltactctt agactttgca gtgcactcag taccaaagag 3360
 agaggaggcc agacttggac ctgagggga agaaiaabaa ccgaaaattt tatatcaatt 3420
 caaaaagaca ttgtcaaaaa lacagggtt caggaaactg agaatgcact aagccttctg 3480
 gaaaaaacac ctaatgacaa aatctagccc aacaagatgt aatgaatat aaaggactca 3540
 taatgaggaa accgcattat gactggctct caacctggc cgcattatag acttctcaaa 3600
 gacttttgta aaaggtcaca cattgactcg tcaagcccc tctccagact aattcaattc 3660
 agaattctac agatggggcc acagaatcag tattttttga cacaacctca agtgagaata 3720
 ttgtgtagac aaqattggaa accactgatt tagatataga aacaaaggcc aatcaactgt 3780
 gagaattatg gtcacagaa agaaagtaac tattatgaac aclyaaaatg taaaaaaat 3840
 gtaacaaaga aaaaatagta gaggaagag aggaagcaaa ggaacaatca tlllctcatg 3900
 attattatta tttcagagta aattgtgagt tatttcacaa ttcaaaaaga atggactgtc 3960
 taaaaaatt agtaaatgat ttcaaaatgt ccattttgta aatcgtttct gaatacttg 4020
 tcaacagtta ctcatcatca atggcttata ctctactaaa attccatgga aaaccaactc 4080
 gtagnclgta gactcacata ggagagaaca agtgaattct ttgggtggcg caagcataga 4140
 tgttaggact gacaaaaaaa aataataaaa ataaactgtt gcaltgatct gatcaaat 4200
 gatcagggaa agaggaaaca gaaactctca taagcatta ttacaagtgt aaallggtc 4260
 aacctttcg tctlaattga cacatigtaa ttgtatatat ttatggaagc acagtttgat 4320
 attttgatac acatacatgg tatataacga tcaaatragg atatttaatg taccctcat 4380
 ctcatgcatt tatcaallcl ttggaataaa aacattcaaa agccaaaaaa aaaaaaaas 4440
 aaaaaaaas 4448

<210> 19

<211> 592

ES 2 586 850 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

```

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
1          5          10          15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
          20          25          30

Thr Val Phe Cln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
          35          40          45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
50          55          60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
65          70          75          80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
          85          90          95

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
          100          105          110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
          115          120          125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
          130          135          140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145          150          155          160

```

ES 2 586 850 T3

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

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
 180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
 195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
 210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
 245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
 260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
 275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
 290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
 305 310 315 320

Phe Tyr His Clu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
 325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
 340 345 350

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

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
 370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
 385 390 395 400

ES 2 586 850 T3

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
 405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
 420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
 435 440 445

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
 450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
 465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
 485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
 500 505 510

Pro Leu Val Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
 515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
 530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
 545 550 555 560

Gly Lys Cys Trp Val Leu Ala Ser Lys Pro Pro Leu Ala Glu Phe Ser
 565 570 575

Leu Thr His Ser Phe Lys Asn Leu Phe Ala Leu Ser Ser Phe Leu Pro
 580 585 590

<210> 20

<211> 5323

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 20

cgggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt ttggaaatgg aggaaccttc 60

ES 2 586 850 T3

tcttttgatc	tcagcccttg	gtggccag	tcctcatgct	gctggtgg	atattactgg	120
tcctggctcc	tgccagtgga	caglltcgaa	ggacaccag	gccattatt	ttccctcagc	180
ctccatggac	cacagttctc	caaggagaga	gagtqacct	cacttgcag	ggatttgcct	240
tcactcacc	acagaaaaa	aatggtaac	atcggtaoct	tgggaaagaa	atactaagag	300
aaaccccaga	caatatcctt	gaggttcagg	aatctggaga	gtacagatgc	caggcccagg	360
gctcccctct	cagtagccct	gtgcacttgg	atctttcttc	agcttcgctg	alcctgcaag	420
ctccacttcc	tgtgtttgaa	ggagactctg	tggctctgag	gtgcccggca	aaggcggag	480
taacactgaa	taactactat	tacaagaatg	ataatgtcct	ggcattcctt	aataaaagaa	540
ctgacttcca	tattcctcat	gcattgtcca	aggacaatgg	tgcataatgc	tgtactggat	600
ataaggaaag	ttgttgcccl	gllcttcca	alacagtcaa	aatccaagtc	caagagccat	660
ttaccctgac	agtgtctgag	gccagctcct	tcacagccat	cagcgggaac	ccagtgacct	720
tgacctgaga	gacccagctc	tccttagaga	ggctagatgt	cccgctccgg	ttccgcttct	780
lcaçagatga	ccagaccctg	ggattagcct	ggagtctctc	cccgaatttc	cagattactg	840
ccatgtggag	taaagattca	gggttctact	gggtgaaggc	agcaacaatg	cctcacagcg	900
tcataatcga	cagcccagga	tcctggatac	aggtgcagat	ccctgcactc	catccctctc	960
tcactctcag	ccctgaaaag	gctctgaatt	ttgagggaac	caagtgaca	cttcactgtg	1020
aaaccccagga	agattctctg	cgcacttctg	acaggtttta	tcatgaggg	gtcccctgca	1080
ggcacaaglc	aglcggctgt	gaaaggggag	catccalcag	cttctcactg	actaacagaga	1140
attcagggaa	ctactactgc	acagctgaca	atggccttgg	ggccaagccc	agtaaggctg	1200
tgagcctctc	agtcactggt	cccgctctc	atcctgtcct	caacctcagc	tctcctgagg	1260
acctgatttl	tgagggagcc	aagglgacac	ttcactgtga	agcccagaga	ggttcactcc	1320
ccatcctgta	ccagtttcat	catgaggatg	ctgcctcggc	ggtaggtctg	gccaacctctg	1380
caggaggagt	ggccatcagc	ttctctctga	ctgcagagca	ttcagggaac	tactactgca	1440
cagctgacaa	tgctttggc	ccccagcgca	gtaaggcgg	gagcctctcc	atcactgtcc	1500
ctgtgtctca	tcctgtctct	accctcagct	ctgtgaggc	cctgactttt	gaaggagcca	1560
ctgtgacact	tcactgtgaa	ctccagagag	gtcccccaca	aatctatac	cagttttalc	1620
atgaggacat	gccctgttgg	agcagctcaa	caacctctgt	gggaagagtg	tccttcagct	1680
tctctctgac	tgaaggacat	tcagggaatt	actactgca	agctgacaat	ggctttggct	1740
cccagcagag	tgaagggtg	agccttttg	tcactgttcc	agtgctctcc	ccatctctca	1800
ccctcaggtt	cccagggcc	cagctgtctg	tgggggacct	gctggagctt	cactgtgagg	1860

ES 2 586 850 T3

ccccgagagg ctctccccc atctctgtaact ggtlittatca tgaggatgto accctgggga 1920
 gcagctcagc cccclctgga ggagaagctt ctttcaacct ctctctgacl gcagaacatt 1980
 ctggaaacta ctcatgtgag gccaaacaatg gcoctagtggc ccagcacagt gacacaatat 2040
 caccagtggt tatagttcca gtatctctgto ccctctctcac ctccagggct cccagggccc 2100
 aggcctgtggg gggggacctg ctggagcttc actgtgaggc cclgagagyc tctccccc 2160
 tctgtactg gttttatcat gaagatgtca cctcgggtaa gatctcagcc cctctggag 2220
 gaggggcctc ctccaacctc tctctgacta cagaacattc tggaaatctac tctctlgagg 2280
 cagacaatgg tctggaggcc cagcgcagtg agatgggtgac actgaaagt tgcagttccgg 2340
 tctctcgcgc ggtctcacc ctccagggctc ccggcaccca tctctcggcg ggggaacctg 2400
 tggagcttca ctgtgagccc ctgagagget ctccccgat cctctaccgg tttttctatg 2460
 aggatctcac cctaggaaat aggtctccc cctctggagg agcctccta aacctctctc 2520
 tgactgcaga gcaactcggg aactactctt gtgagggcga caatggcctc gggcccagc 2580
 gcactgagac agtgacaact tatatcacag ggtctaccgc gaacagaagt ggcctctctg 2640
 ccacaggagt cgcggggggc ctgctcagca tagcaggcct tctctcgggg gcactctctc 2700
 ctactctctg gctctcagca aaagcagggg gaaagcctgc clctgacccc gccaggagcc 2760
 ctccagactc ggaactccca gagcccaccl atcaccaatgt accagcctgg gaagagctgc 2820
 aaccagtgta cactaatgca aactctagag gaaaaaatgt ggtttactca caagtaccga 2880
 ccalccaaga gaacaagaaa catgcagtgg colctgaccc caggcatctc aggaacaagg 2940
 gttccctat catctactct gaagttaagg tggcgtcaac cccggttcc ggatccctgt 3000
 tottgcttc ctccagctct cacagatgag tccacacgto tctccactg ctgtttcagc 3060
 ctctgcacc caaagtlccc cllyggggag aagcagcatt caagtggga gatttagct 3120
 gccccagacc atatctactg gctttgttt cacatgtctt cattctcagt ctgaccagaa 3180
 tgcagggccc tctctgactg tcaactgttt cccagttaaa gccctgactg gcaggtttt 3240
 taatccagtg gcaaggtgct cccactccag gcccagcac atctctctga tctcttagtg 3300
 ggttccagct gtggttctg tctctgactc tctctctc acaccccc acagggggctc 3360
 ctaccacaca aaggagaggl gggcclctag gaga lgcgg gctggcctaa cagctcaggt 3420
 gctcttaaac tccgacacag agttctctgt ttgggtggat gcattctca attgtctca 3480
 gccctgggg gctactgag tctctctcca aatgggacag cacacagcct gtgcacatgg 3540
 gacatgtgat ggtctctccc accggggctg cactctcac lctctcccl gclctcaacl 3600
 ctaaggctcg cacttgacac caaggttaact tctctctctg tcatgtctca gtgtctact 3660

ES 2 586 850 T3

gcccaagtaa gggccllca tacaccaagt ccogaagttc ttccatcct aacagaagta 3720
 acccagcaag tcaaggccag gaggaccagq qgtgnagaca gaacacatac tggaacacag 3780
 gaggtgctca attractattt gactgactga ctgaaatgaat gaatgaatga ggaagaaaac 3840
 tgtgggtaat caaactggca taaaatccag tgcaccccc aggaaatccg ggaggtattc 3900
 tggcttccca aqaacaaagc gaagagaagg agcttggatg aagaaactgt tcagcaagaa 3960
 gaagggett cccacacttt tatgtgcttg tggatcacct gaggatctgt gaaaatacag 4020
 atactgatcc agtgggtctg tglagagcct gagactgcca ttotaacatg ttcccagggg 4080
 atgtgatgc tctggccct gggactgca cgcactgatg tgaagcccta taggtctcag 4140
 cagaggccca tggagaggga atgtgtgct ctggtgccc aggcaccaac tgggtccaca 4200
 cggatctgca tctccctgg ccagccttg gccacagcac caccagctgc tglgctgag 4260
 agagcttctt cctctgasa tgllygctt catcagccc cctgggaaqc ggaagtagc 4320
 tgcactatc tttgttccc cactcagge ctccactctt cccatgaaa ggtgaaatgt 4380
 atalaaclg agccclclcc attcagagtt gttctccat ctctgagca tgggatgttc 4440
 tgttccgctt ttatgatcc catcacatc tatcttgatc tttgtccca gtggattgta 4500
 cagtgatgac ttttaagccc caggccctg aaataaaac cttccaaggg cattggaagc 4560
 tcactccacc tgaaccatgg cttttcctgc ttccaaagct caggccctg ccagataga 4620
 caggctgac tctgtgccc caacctllca agyaggaac cagacacctg agacaggagc 4680
 ctgtatgca cccagtgcag ccttgacagc gaccaggctg gaggcatttg tcaactacc 4740
 agatatgca ctaaaataga cctggagcaa gagaactgc ttcccaccga ggccgctttt 4800
 ttaggcctag ttgaaagta agaaggacag caqcaaqcat aggcaccgga ttaaagaaa 4860
 aaatctgctc acagtctgtt ctggaggctc catcaccacc aaagctcagc cctatgcag 4920
 tctgagaag gtggaggcac caggctcaaa aqagqaaatt tagaalllcl catggggaga 4980
 gtaaggtaac cccatcccag aatgataact gcacagtgc agaacaaccc ccacctaat 5040
 gtgggtggac cccatccagt ctgttgaagg cctgaatgta acaaaagggc ttattcttc 5100
 tcaagtaagg gggaactcct gctttgggt gggacataag tttctctgct ttcagacgca 5160

 aactgaaaaa tggcctctct tgggtcttga gcttctgctc atatggactg aaagaaacta 5220
 tctactgga tctctccat ctccagcttg ctgactgca atcttgagat atgtcagct 5280
 ctacagcac aagagctaat tcaactaat aaaccaatct ttc 5323

<210> 21

<211> 977

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 21

ES 2 586 850 T3

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Tyr Ser Gly Gln
 1 5 10 15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
 20 25 30

Thr Val Phe Gln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
 35 40 45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
 50 55 60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Gln Val Gln Glu Ser
 65 70 75 80

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

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
 100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
 115 120 125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
 130 135 140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
 145 150 155 160

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

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
 180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
 195 200 205

ES 2 586 850 T3

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
 210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
 245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
 260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
 275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
 290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
 305 310 315 320

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
 325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
 340 345 350

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

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
 370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
 385 390 395 400

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
 405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
 420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
 435 440 445

ES 2 586 850 T3

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
500 505 510

Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
545 550 555 560

Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
565 570 575

Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
580 585 590

Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
595 600 605

Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
610 615 620

Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
625 630 635 640

Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
645 650 655

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
675 680 685

ES 2 586 850 T3

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
590 695 700

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

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Gln
725 730 735

Arg Ser Glu Met Val Thr Leu Lys Val Ala Val Pro Val Ser Arg Pro
740 745 750

Val Leu Thr Leu Arg Ala Pro Gly Thr His Ala Ala Val Gly Asp Leu
755 760 765

Leu Thr Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Leu Ile Leu
770 775 780

Tyr Arg Phe Phe His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Glu Leu His Cys
785 790 795 800

Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Leu Ile Leu Tyr Arg Phe Phe His Glu
805 810 815

Asp Val Thr Leu Gly Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu Thr
820 825 830

Val Thr Leu Tyr Ile Thr Gly Leu Thr Ala Asn Arg Ser Gly Pro Phe
835 840 845

Ala Thr Gly Val Ala Gly Gly Leu Leu Ser Ile Ala Gly Leu Ala Ala
850 855 860

Gly Ala Leu Leu Leu Tyr Cys Trp Leu Ser Arg Lys Ala Gly Arg Lys
865 870 875 880

Pro Ala Ser Asp Pro Ala Arg Ser Pro Ser Asp Ser Asp Ser Gln Glu
885 890 895

Pro Thr Tyr His Met Val Pro Ala Trp Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr
900 905 910

Thr Asn Ala Asn Pro Arg Gly Glu Asn Val Val Tyr Ser Glu Val Arg
915 920 925

Ile Ile Gln Glu Lys Lys Lys His Ala Val Ala Ser Asp Pro Arg His
930 935 940

Leu Arg Asn Lys Gly Ser Pro Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Val Ala
945 950 955 960

Ser Thr Pro Val Ser Gly Ser Leu Phe Leu Ala Ser Ser Ala Pro His
965 970 975

Arg

<210> 22

ES 2 586 850 T3

<211> 88

<212> PRAT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

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

Ser Gly Ser Cys Ser Val Ala Asp Trp Gln Met Pro Pro Pro Tyr Val
20 25 30

Val Leu Asp Leu Pro Gln Glu Thr Leu Glu Glu Glu Thr Pro Gly Ala
35 40 45

Asn Leu Trp Pro Thr Thr Ile Thr Phe Leu Thr Leu Phe Leu Leu Ser
50 55 60

Leu Phe Tyr Ser Thr Ala Leu Thr Val Thr Ser Val Arg Gly Pro Ser
65 70 75 80

5

Gly Asn Arg Glu Gly Pro Gln Tyr
85

<210> 23

<211> 837

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

10

<400> 23

```

ctcaatcagc tttatgcaga gaagaagctt actgagctca ctgcgggbcg tgggtgtaggc 60
aagtgtgtgt ttggcaatct gggctgacct ggccttctct ctccagaactc cttctccaac 120
cctggagcag gcttccatgc tgcctgctgg gtccttctct gcttttctct cagtctgtgg 180
acaatctgga tcttctctct ttgcagattg gcagatgcag cctccctatg tgggtctgga 240
cttgccgcag gagaccctgg aggaggagac ccccggcgcc aacctctgga ccaccacct 300
caccttctct acctcttctc tgcctgacct gttctataga acagcaactg ccgtgaccag 360
cgtcgggggc ccatctggca acaggagggg ccccagtagc tgagcgggag ccggcaaggc 420
acaggtctga gccacggagg gggatgagcc cacagtggat gaggtgggct gcag-gcttg 480
gctaagagga gagcaccacc tgcctccact gtggggggac gtcctctctt ggggggcct 540
tcacagacac tgaggacacg cgcaggccca ggctcagggc tgagcttccc tcagtgcag 600
taacgaggat tccgtccagg ctcccatcag caggccaggg ctgagacaga gggcgttggc 660
aaggatgctg ctcttcagga tctgacctct ctgtctttgc agggaggaag tctggagga 720
cctcttgcag aagccagcta tgccttccag aactcagccc tttcagacgt caccgacctg 780
ccttactca catgccttcc aqctccaata aagtgcctcc aaqcaaaaaa aaaaaaa 837

```

<210> 24

<211> 90

<212> ADN

ES 2 586 850 T3

<213> Homo Sapiens
<400> 24
tcccactgac gcctgcagga aggggcacct ccctttaacc acactgctct gtaaggggca 60
cglgggacaa ggtgcacact cacactcaca 90
<210> 25
5 <211> 89
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 25
ggcctgacag caacttttct tctactagtt caacttaaca cactgctctg taaggggcac 60
10 gtgggcacag gtgcacactc acactcaca 89
<210> 26
<211> 89
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
15 <400> 26
ggcctgacag caacttttct tctactagll caacttaacl llalcclygl aactggcgag 60
acaacctgtc ttaagtaact qaaggqaaa 89
<210> 27
<211> 77
<212> ADN
20 <213> Homo Sapiens
<400> 27
tcccactgac gcaggaagga tcttaaggtt atcctggtaa ctggcgagac aacctgtott 60
aagtaactga agggqaaa 77
<210> 28
<211> 200
25 <212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 28

ES 2 586 850 T3

Met Ala Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
 1 5 10 15

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

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
 35 40 45

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

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Pro Ser Ile Gln Trp Phe His His Asn Gly
 65 70 75 80

Asn Leu Ile Pro Ile His Thr Gln Ser Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn
 85 90 95

Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu
 100 105 110

Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Leu Leu Gln
 115 120 125

Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Asn Leu Arg Cys
 130 135 140

His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Glu Glu Gln Asn
 145 150 155 160

Gly Lys Ser Gln Lys Phe Ser Arg Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro
 165 170 175

Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Cys
 180 185 190

Gly Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys
 195 200

<210> 29

<211> 184

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 29

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

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
 20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Cys
 35 40 45

ES 2 586 850 T3

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Leu Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Glu Gln Ala Scr Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Gln Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu
180

<210> 30

<211> 188

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 30

Met Ala Pro Ala Met Glu Ser Pro Thr Leu Leu Cys Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

Phe Phe Ala Asp Asp Gly Val Leu Ala Val Pro Gln Lys Pro Lys Val
20 25 30

Ser Leu Asn Pro Pro Trp Asn Arg Ile Phe Lys Gly Glu Asn Val Thr
35 40 45

ES 2 586 850 T3

Leu Thr Cys Asn Gly Asn Asn Phe Phe Glu Val Ser Ser Thr Lys Trp
50 55 60

Phe His Asn Gly Ser Leu Ser Glu Ser Thr Asn Ser Ser Leu Asn Ile
65 70 75 80

Val Asn Ala Lys Phe Glu Asp Ser Gly Glu Tyr Lys Cys Gln His Gln
85 90 95

Gln Val Asn Gln Ser Glu Pro Val Tyr Leu Glu Val Phe Ser Asp Trp
100 105 110

Leu Leu Leu Gln Ala Ser Ala Glu Val Val Met¹ Glu Gly Gln Pro Leu
115 120 125

Phe Leu Arg Cys His Gly Trp Arg Asn Trp Pro Val Tyr Lys Val Ile
130 135 140

Tyr Tyr Lys Asp Gly Glu Ala Leu Lys Tyr Trp Tyr Glu Asn His Asn
145 150 155 160

Ile Ser Ile Thr Asn Ala Thr Val Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Tyr Cys
165 170 175

Thr Gly Lys Val Trp Gln Leu Asp Tyr Glu Ser Glu
180 185

<210> 31

<211> 378

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 31

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

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Ser Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30

Phe val Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45

ES 2 586 850 T3

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

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Thr
85 90 95

Trp Leu Glu Thr His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Tyr Ser Ser Arg
100 105 110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125

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

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Ile Ile Leu Lys Ile Asn Ile
145 150 155 160

Ser Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Asn Gly Lys His Arg
165 170 175

Tyr Thr Ser Ala Gly Lys His Arg Tyr Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val
180 185 190

Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro Val Leu Asn Ala Ser Val Thr
195 200 205

Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys
210 215 220

Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met
225 230 235 240

Gly Ser Leu Thr Leu Arg Gly Arg Asn Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile
245 250 255

Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala
260 265 270

Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln
275 280 285

ES 2 586 850 T3

Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro Val Val Trp Phe His Val Leu
290 295 300

Gly Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu Val Asn Thr Val Leu Trp
305 310 315 320

Val Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys Lys Lys Trp Asp Leu
325 330 335

Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys Val Thr Ser Ser Leu
340 345 350

Gln Glu Asp Arg His Glu Glu Glu Glu Leu Lys Cys Gln Glu Gln Lys
355 360 365

Gly Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg
370 375

<210> 32

<211> 376

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 32

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

Ser Ala Ala Ala His Lys Pro Val Ile Ser Val His Pro Pro Trp Thr
20 25 30

Thr Phe Phe Lys Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Asn Gly Phe Gln
35 40 45

Phe Tyr Ala Thr Glu Lys Thr Thr Trp Tyr His Arg His Tyr Trp Gly
50 55 60

Glu Lys Leu Thr Leu Thr Pro Gly Asn Thr Leu Glu Val Arg Ala Ser
65 70 75 80

Gly Leu Tyr Arg Cys Gln Ala Arg Gly Ser Pro Arg Ser Asn Pro Val
85 90 95

ES 2 586 850 T3

Arg Leu Leu Phe Ser Ser Asp Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Tyr Ser
100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Leu Arg Cys His Arg Arg Arg Lys
115 120 125

Glu Lys Leu Thr Ala Val Lys Tyr Thr Trp Asn Gly Asn Ile Leu Ser
130 135 140

Ile Ser Asn Lys Ser Trp Asp Leu Leu Ile Pro Gln Ala Ser Ser Asn
145 150 155 160

Asn Asn Gly Asn Tyr Arg Cys Ile Gly Tyr Gly Val Glu Asn Asp Val
165 170 175

Phe Arg Ser Asn Gly Asp Glu Asn Asp Val Phe Arg Ser Asn Phe Lys
180 185 190

Ile Ile Lys Ile Gln Glu Leu Phe Pro His Pro Glu Leu Lys Ala Thr
195 200 205

Asp Ser Gln Pro Thr Glu Gly Asn Ser Val Asn Leu Ser Cys Glu Thr
210 215 220

Gln Leu Pro Pro Glu Arg Ser Asp Thr Pro Leu His Phe Asn Phe Phe
225 230 235 240

Arg Asp Gly Glu Val Ile Leu Ser Asp Trp Ser Thr Tyr Pro Glu Leu
245 250 255

Gln Leu Pro Thr Val Trp Arg Glu Asn Ser Gly Ser Tyr Trp Cys Gly
260 265 270

Ala Glu Thr Val Arg Gly Asn Ile His Lys His Ser Pro Ser Leu Gln
275 280 285

Ile His Val Gln Arg Ile Pro Val Ser Gly Val Leu Leu Glu Thr Gln
290 295 300

Pro Ser Gly Gly Gln Ala Val Glu Gln Glu Met Leu Val Leu Val Cys
305 310 315 320

Ser Val Ala Glu Gly Thr Gly Asp Thr Thr Phe Ser Trp His Arg Glu
325 330 335

Asp Met Gln Glu Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg Ser Leu Arg Ala
340 345 350

Glu Leu Glu Leu Pro Ala Ile Arg Gln Ser His Ala Gly Gly Tyr Tyr
355 360 365

Cys Thr Ala Asp Asn Ser Tyr Gly
370 375

<210> 33

<211> 373

ES 2 586 850 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 33

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

ES 2 586 850 T3

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145 150 155 160

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

Ser Ser Asn Lys Glu Ser Cys Cys Pro Val Ser Ser Asn Thr Val Lys
180 185 190

Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro Val Leu Arg Ala Ser Ser
195 200 205

Phe Gln Pro Thr Ser Gly Asn Pro Val Thr Leu Thr Cys Glu Thr Gln
210 215 220

Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu Arg Phe Arg Phe Phe Arg
225 230 235 240

Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Leu Ser Pro Asn Phe Gln
245 250 255

Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly Phe Tyr Trp Cys Lys Ala
260 265 270

Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp Ser Pro Arg Ser Trp Ile
275 280 285

Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Pro Glu
290 295 300

Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val Thr Leu His Cys Glu Thr
305 310 315 320

Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg Phe Tyr His Glu Gly Val
325 330 335

Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu Arg Gly Ala Ser Ile Ser
340 345 350

Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
355 360 365

Asn Gly Leu Gly Ala
370

<210> 34

<211> 26

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> RASGO_MISC

<222> (2).. (8)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<220>
<221> RASGO_MISC
<222> (26)..(26)
5 <223> Xaa = I o L
<220>
<221> RASGO_MISC
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = I o L
10 <220>
<221> RASGO_MISC
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = D o E
<220>
15 <221> RASGO_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D o E
<220>
<221> RASGO_MISC
20 <222> (10).. (11)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<220>
<221> RASGO_MISC
<222> (13)..(14)
25 <223> Xaa = Cualquier aminoácido
<220>
<221> RASGO_MISC
<222> (16)..(22)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
30 <220>
<221> RASGO_MISC
<222> (24)..(25)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 34

ES 2 586 850 T3

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
 20 25

<210> 35

<211> 63

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 35

Glu Ser Ser His Ser Ile Cys Pro Ala Gln Val Glu Leu Gln Ser Leu
 1 5 10 15

Tyr Val Asp Val His Pro Lys Lys Gly Asp Leu Val Tyr Ser Glu Ile
 20 25 30

Gln Thr Thr Thr Leu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Ala Asn Thr Ser Arg
 35 40 45

Thr Leu Leu Glu Asp Lys Asp Val Ser Val Val Tyr Ser Glu Val
 50 55 60

<210> 36

<211> 39

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 36

Asp Asn Lys Glu Pro Leu Asn Ser Asp Val Gln Tyr Thr Glu Val Gln
 1 5 10 15

Val Ser Ser Ala Glu Trp Ser His Lys Asp Leu Gly Lys Lys Asp Thr
 20 25 30

Glu Thr Val Tyr Ser Glu Val
 35

<210> 37

15 <211> 68

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> RASGO_MISC

20 <222> (38)..(61)

<223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 37

ES 2 586 850 T3

Asp Ser Asp Ser Gln Glu Pro Thr Tyr His Asn Val Pro Ala Trp Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Pro Val Tyr Thr Asn Ala Asn Pro Arg Gly Glu Asn Val
20 25 30

Val Tyr Ser Glu Val Xaa
35 40 45

Xaa Ile Ile Tyr
50 55 60

Ser Glu Val Lys
65

<210> 38

<211> 65

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> RASGO_MISC

<222> (38)..(58)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

10 <400> 38

Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn
1 5 10 15

His Thr Gln Asp His Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val
20 25 30

Thr Tyr Ser Thr Leu Xaa
35 40 45

Xaa Ile Ile Tyr Ser Glu Val
50 55 60

Lys
65

<210> 39

<211> 6

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo inhibidor basado en tirosina de inmunorreceptores

<220>

20 <221> RASGO_MISC

<222> (1) .. (1)

ES 2 586 850 T3

gtgcagtgtc ctgactgtaa gatcaagtec aaacctgttt tggaattgag gaaacttctc	60
ttttgatctc agcccttggg ggtccaggtc ttcattgctgc tgggggtgat attactggtc	120
ctggctcccg tcagtggaac gtttgcgaagg acaccacagc ccattatctt cctccagcct	180
ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgacctca otttgcgaagg attctgcttc	240
tactaccac agaaaacaaa atggtaccat cggtaacctg ggaaagaaat actaagagaa	300
acccagaca atatccttga ggttcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccagggc	360
ccccctcca gtagccctgt gcacttggat tttcttcag cttogetgal cclgcaagcl	420
ccactttcng tgtttgaagg agactctgtg gttctgaggt gccgggcaaa ggcggaagta	480
acactgaata ataactatta caagaatgat aatgacctgg cactccttaa taaaagaact	540
gacttcata ttctcctgct atgtctcaag gacaatggtg catabcctg tactggatct	600
aagcaaagtt gttgcctgtt tctctccaal acagtcacaa tccaagtcca agagccattt	660
acactgacag tctctgagac cagctctctc cagccatca gccgggaccc agtgacctc	720
acctgtgaga cccagctctc tctagagagg tcagatgtcc cgtccgggtt ccgcttctc	780
agagatgacc agacctggg attaggttg agtctctcc cgaatttcca gattactgcc	840
atgtggagta aagattcagg gttctactgg tghaaggcag caacaatgcc tccacagctc	900
atatctgaca gcccgagalc ctggatacag gtgcagatcc ctgcactca tctgtctc	960
actctcagcc ctgaaaagc tctgaatttt gagggaaaca aggtgacct tcactgtgaa	1020
accaggaag attctctgag caclllglac agcltllalc atgagggglc cccctgagg	1080
cacaagtcaq tccctgtga aaggggagca tccatcagct tctcactgac tacagagaat	1140
tcagggaact actactgac agctgacaat ggccttggcg ccaagcccag taaggctgtg	1200
agcctctcag tcactgttcc cgtgtctcat cctgtctca acctcagctc tctgaggac	1260
ctgatttttg agggagccaa ggtgacctt cactgtgaag cccagagagg tccactccc	1320
atctgtacc actttcaca tgaggatgcl gccctggagc gtaggctcgc caactctca	1380
ggaggagtgg ccactcagct ctctctgact qcagagcatt cagggaaata ctactcaca	1440

ES 2 586 850 T3

gctgacaatg gcttttgccc ccagcgcagt aaggcgggtga gctcttccat cactgtccct 1500
 glglcclcat ctgtctctac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact 1560
 gtqacacctc actgtgaagc ccagagagyl cccccacaa tctatacca gttttatcat 1620
 gaggacatgc cccctgtggag cagctcaaca cctctgtggy gaagagtgtc cttcagcttc 1680
 tctctgactg aaggacatlc agggcaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttggctcc 1740
 cagcgcactg aagtgggtgag cctttttgtc actgttccag lgclclcgcc calccctcac 1800
 ctcagcgttc ccagggccca ggtgtgtggy ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc 1860
 ccgagaggct ctcccccaat cctgtactgg ttttatcatg aggatgtcac cctggggagc 1920
 agctcagccc cctctggagg agaagctctt ttcaacctct ctctgactgc agaacattct 1980
 ggaaactact catgtgaggc caacaatggc ctagtggccc agcacagtga cacaatatca 2040
 ctcagtgtta tagttccagt atctcgtccc atctcaccct tcagggtccc cagggccag 2100
 gctgtcgtgg gggacctgct ggagcttccc tgtgaggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160
 ctgtactggt tntatcatga agatgtcacc ctgggtaaga tctcagccc ctctggagga 2220
 ggggctccct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaatctactc ctgtgaggca 2280
 gacaatggtc tggagggccc ggcagtgag atgctgacac tgaagttgc agttccggtg 2340
 tctcgcctcg tctcaccct cagggtccc gggacccatg ctggcgtggg ggacctgctg 2400
 gagcttccct gtagggccct gagaggctct cccctgatcc tgtaccggtc tlllcatgag 2460
 gatgtcacc ccaggaaatag gtctcctccc tctggaggag cgtccttaa cctctctcly 2520
 actgcagagc actctggaaa ctactcctgt gaggccgaca atggcctcgg gccccaagcc 2580
 aqtqagacag tgacacttta lctcaggg clgaccgga acagaagtgg cctttttguc 2640
 acaggagtgc ccggggccct gctcagcata gcaggccttg ctggcggggc actgctgctc 2700
 tactgctggc tctcgagaaa agcagggaga aagcctgctc ctgaccocgc caggagccct 2760
 tcagactcgg actccccaga gcccaacctat cacaatgtac cagcctggga agagclgcaa 2820
 ccagtgtaaa ctaatgcaaa tctagagga gaaaatgtgg tttactcaga agtacgratc 2880
 atcaagaga aaaagaaaca lgcagggcc tctgaccca ggcatctcag gaacaagggt 2940
 lccccatca tctactctga agttaagctg gcglcaacc ccgtttccgg atccctgttc 3000
 ttgcttccct cagctcctca cagatgagtc cacacgtctc tcaactgct gltllcagct 3060
 ctgcaccca aagttccct tggggagaa gcagcattga agtgggaaga tttaggctgc 3120
 ccagaccat atclactgpc ctttttttca catgtcctca tctcaglcl gaccagatg 3180
 caggccctg ctggactgtc acctgttcc cagttaaagc cctgactcgc aggtttttla 3240

ES 2 586 850 T3

atccagtggc aaggtgctcc cactccaggg cccagccacal ciccaggact ccltagtggc 3300
 ctccagctgt ggttgcctgt ctgagtactg clctcatcac acccccacag agggggcttt 3360
 accacacaaa gggagagtgg gcttcagga gatgcccggc tggcctaaca gctcaggtgc 3420
 tctaaaactc cgacacagag ttctgcttt ggggggaglc allctcaat tgcctcagc 3480
 clgglggggc lctgagtg tgcggccaaa tgggacaqca cacagcctgt ccacatggga 3540
 catgtgatgg gtctccccc gggggctgca ttccacactc ctccacctgt ctcaaaactc 3600
 aaggctggca cttgacacca aggtaacttc tctctgctc atgtgacgt gctcaccctgc 3660
 ccaagtaagt cgttttcata caccaaactc cgaagllctt cccatctaa cagaagtaac 3720
 ccagcaagtc aaggccagga ggaccagggg tgcagacaga acacatactg gaacacagga 3780
 ggtgctcaat tactatttga ctgactgact gaatgaatga atgaatgagg aagcaactg 3840
 tgggtaalca aactggcata aaatccagtg cactccctag gaatccggg aggtattctg 3900
 gctccctaaq aaacaacgga aqaqaacgag cttggatgaa gaaactgttc agcaagaaga 3960
 agggcttctt cacactttta tgtgcttctg gatccacctg gbatctgtca aaatacagat 4020
 actgattcag tggctctgtg tagagcctga cactgccatt ctaacatggt cccaggggat 4080
 gctgatgctg ctggccctgg gactgcactg catgcatgag aagccctata ggtctcagca 4140
 gagggccatg gagagggaat gtgtggctct ggtgcccag ggcacaactc ggttcacacg 4200
 gctcgtctg clcccctggc agcctttggc cacagcaca ccagctgctg ttgctgagag 4260
 agcttctctt ctgtcacatg ttggcttca taagccccc tgggaagcgg aaagtatctg 4320
 ccactatctt tgtttccca cctcaggctt cacactttcc catgaaaagg gctaatgtat 4380
 ataactgag cctctccca tcagagttgt tctcccatct ctgagcaaly ggatgttctg 4440
 tccgctttt atgatacna tccatctna tcttgatctt tctccaggt ggattgtaca 4500
 gtgatgaact ttaagccca cggccctgaa ataaaactct tccaaggcca ttggaagctc 4560
 actccactg aaccatggc lllcaltctt ccaagtgtca gggccttccc caqatagaca 4620
 gggctgactc tcttcccca acctttcaag gaggaaanda gacactgag acaggagcct 4680
 gtatgcagcc cagtgcagcc ttgcagagga caaggctgga ggcatttctc atcactacag 4740
 atatgcaact aaaatagacc tggagcaaga gaaatgcatt cccaccgagg ccgctttttt 4800
 aggcctagtt gaaagtcaag aaggacagca gcaagcatag gctcaggatt aaagaaaaaa 4860
 atctgctcac agtctgttct ggaggctaca tcccaacaa agctcagcc ctatgcagtt 4920
 ctgaggaaggc gtaggcaaca ggcacaaaag aggaaattta gaattctca ttgggagagt 4980
 aaggtacccc cctccagaa tgataactgc acagtggcag aacaaactcc accctaatgt 5040
 gggtggaacc cctccagctt gttgaaggcc tgaatgtaac aaaaggcctt attcttctc 5100
 aagtaagggg gaactcctgc lllggctgg gacataagtt lllctgclll cagaccaaa 5160
 ctgaaaaalg gctctctctg gctcttqagc ttgctgcat atgactgaa agaaactatg 5220
 ctattggatc tctggatct ccagcttctt gactgcagaa cttgagatat gtcagcctct 5280
 acactcaca gactaatc attctaataa accaatctt c 5321

<210> 41

<211> 977

ES 2 586 850 T3

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

<400> 41

```

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
 1          5          10          15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
 20          25          30

Thr Val Phe Cln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
 35          40          45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
 50          55          60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
 65          70          75          80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
 85          90          95

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
100          105          110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
115          120          125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
130          135          140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145          150          155          160

```

ES 2 586 850 T3

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

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
 180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
 195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
 210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
 245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
 260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
 275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
 290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
 305 310 315 320

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
 325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
 340 345 350

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

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
 370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
 385 390 395 400

ES 2 586 850 T3

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
 405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
 420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
 435 440 445

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
 450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
 465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
 485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
 500 505 510

Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
 515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
 530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
 545 550 555 560

Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
 565 570 575

Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
 580 585 590

Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
 595 600 605

Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
 610 615 620

Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
 625 630 635 640

ES 2 586 850 T3

Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
645 650 655

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
675 680 685

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
690 695 700

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

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Glu
725 730 735

Arg Ser Glu Met Val Thr Leu Lys Val Ala Val Pro Val Ser Arg Pro
740 745 750

Val Leu Thr Leu Arg Ala Pro Gly Thr His Ala Ala Val Gly Asp Leu
755 760 765

Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Leu Ile Leu Tyr
770 775 780

Arg Phe Phe His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Arg Ser Ser Pro Ser
785 790 795 800

Gly Gly Ala Ser Leu Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn
805 810 815

Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu Thr
820 825 830

Val Thr Leu Tyr Ile Thr Gly Leu Thr Ala Asn Arg Ser Gly Pro Phe
835 840 845

Ala Thr Gly Val Ala Gly Gly Leu Leu Ser Ile Ala Gly Leu Ala Ala
850 855 860

Gly Ala Leu Leu Leu Tyr Cys Trp Leu Ser Arg Lys Ala Gly Arg Lys
865 870 875 880

ES 2 586 850 T3

Pro Ala Ser Asp Pro Ala Arg Ser Pro Ser Asp Ser Asp Ser Gln Glu
885 890 895

Pro Thr Tyr His Asn Val Pro Ala Trp Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr
900 905 910

Thr Asn Ala Asn Pro Arg Gly Glu Asn Val Val Tyr Ser Glu Val Arg
915 920 925

Ile Ile Cln Glu Lys Lys Lys His Ala Val Ala Ser Asp Pro Arg His
930 935 940

Leu Arg Asn Lys Gly Ser Pro Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Val Ala
945 950 955 960

Ser Thr Pro Val Ser Gly Ser Leu Phe Leu Ala Ser Ser Ala Pro His
965 970 975

Arg

<210> 42

<211> 16

<212> ADN

5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 42

ggcacctccc ctaac 16

<210> 43

<211> 2797

10 <212> ADN

<213> HOMO SAPIENS

<400> 43

gtgcagtgtc ctgactgtaa gatcaagtc aaacctgttt tggcaattgag gaaacttctc 60

ttttgatctc agcccttggg ggtccagtc ttcattgctgc tctgggtgat attactggtc 120

ES 2 586 850 T3

ctggctcctg tcaggggaca gtttgcaagg acacccagge ccattattti cctccagcct	180
ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgacctca cttgcaaggg atttcgcttc	240
taclccacc acgaaacaaa atggtaaccat cggtaacctg gaaagaaat actaagagaa	300
acccagaca atalccctga ggltcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccacggc	360
tcccctcca gtgacctgt ccaacttggat ttttcttcag cttcctgat cctgcaagct	420
ccactctctg tgttlgaagg agactctgtg gttctgaggt gcggggcaaa ggcggaagta	480
acaactgaata ataactatta caagaatgat aatgtccctgg ctttccctaa taaaagaact	540
gacttcata ttccctcatg atgtctcaag gacaatggtg catatcctg tactggatat	600
aaggaaagtt gttgcctctt ttcttccaat acagtcaaaa tccaagtcca agagccattt	660
acacgtccag tgetgagagc cagctccttc cagcccatca gcgggaaccc agtgacctg	720
acctgtgaga ccagcctctc tctagagagc tcagatgtcc cgtcccggtt cccctcttc	780
agagatgacc agaccctggg atttagctgg agtctctccc cgaatttcca gattactgcc	840
atgtggagta aagattccag gttctactgg tgtaaggcag caacaatgcc tcacagcgtc	900
atatctgaca gcccgagatc ctggatacag gtgcagatcc ctgccttcca tctgtcttc	960
actctcagcc ctgaaaagcc tctgaatttt aggggaacca aggtgacact tcaactgtga	1020
acccaggaag aactctctcg caacttctac aggtcttata atgaggggtt cccctgagc	1080
cacaagtccg tccgtctgta aaggggagca tccatcagct tctcaactgac tacagagaat	1140
tcagggaact actactgcac agctgacaat gcccttggcg ccaagcccag taaggctgtg	1200
agcctctcag tcaactgtcc cgtgtctcat cctgtctcca acctcagctc tectgaggac	1260
ctgalllttg agggagccaa ggtgacactt cactgtgaag ccagagaggg ttcactccc	1320
atcctgtacc agtttcatca tgaggatgct gccctggagc gtaggtcggc caactctgca	1380
ggaggagtgg ccatcagctt ctctctgact gcagagcatt cagggaaacta ctactgcaca	1440
gtgacaatg cctttgccc ccagcgcagt aagcgggtga gccctctcat cactgtccct	1500
gtgtctcacc ctgtctcac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact	1560
gtgacacttc actgtgaagt ccagagaggt tcccacaaa tccctatcca gttttatcat	1620
gaggacatgc ccctgtggag cagctcaaca cctctgtgtg gaagagtgtc cttcagcttc	1680
tctctgactg aaggacatcc agggaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttggctcc	1740
cagcgcagtg aagtgggtg cttttttgtc acagatccag tgtctcggcc catctcacc	1800
ctcagggttc ccagggccca ggtgtgtgtg ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc	1860
ccagagaggt ctcccccaul cctgtaactg ttttctcatg aggatgtcac cctggggagc	1920

ES 2 586 850 T3

```

agcaccagcc cclclggagg agaagcttct tccaacctct ctctgactgc agaacattct 1980
ggaaactact catgtgaggc caacaatggc claglggccc agcacagtga cacaatatca 2040
ctcagrgta tagttccagt atctctccc atctctacct tcagggctcc cagggcccag 2100
gctgtggggg gggacclgct ggagcttcc tctgagggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160
ctgtactggt tttatcatga agatgtcacc ctgggtaaga tctcagccc clctggagga 2220
ggggcctcct Lcaacclclclctctgactaca gaacattctg gaacttactc ctgtgagcca 2280
gacaatgctc tggagggcca ggcagtgag atgggtgacc Lgsaagllgc aggtgagtgg 2340
gccctgcccc ccagcagcac atctgagaac tgactctgoc tcttctcct gcagctgaaa 2400
atggagccc agagctctc agggctglll gcllylglgg catcccagca cacttctgct 2460
ctgagaacc tccclgigaa agtctcggat cctttctggt atggttccag gaactctgat 2520
tttcccagca ctctcttga agatgatcaa agcacctcac caaaaatgca aataagactt 2580
ttttagaaca Laaaclatctctgactga aattattaca tgaaaatgaa acaaaagaaL 2640
cttgagcata tgttctctct ccttagaaa gattaagctg tttctctgct ggattctct 2700
ctcattgact tctaagaagc ctctactctt gagtctcttt cactactggg gatgtaaatg 2760
ttccttaccal ttccacatta aaaatctctat gttaacg 2797

```

<210> 44

<211> 759

<212> PRT

5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 44

```

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
1          5          10          15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
          20          25          30

Thr Val Phe Gln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
          35          40          45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
          50          55          60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
65          70          75          80

```

ES 2 586 850 T3

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
115 120 125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
130 135 140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145 150 155 160

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

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
305 310 315 320

ES 2 586 850 T3

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
340 345 350

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

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
385 390 395 400

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
435 440 445

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
500 505 510

Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Cys Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
545 550 555 560

ES 2 586 850 T3

Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
 565 570 575

Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
 580 585 590

Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
 595 600 605

Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
 610 615 620

Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
 625 630 635 640

Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
 645 650 655

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
 660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
 675 680 685

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
 690 695 700

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

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Gln
 725 730 735

Arg Ser Glu Met Val Thr Leu Lys Val Ala Gly Glu Trp Ala Leu Pro
 740 745 750

Thr Ser Ser Thr Ser Glu Asn
 755

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo dirigido a una proteína IRT3 humana, en donde la secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA3 humana es la secuencia de 734 aminoácidos expuesta en la Figura 18C1-18C2 (SEQ ID NO: 5) con la condición de que el anticuerpo no se una a los aminoácidos 1-186 de la proteína.
- 5 2. Un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 humana, en donde el anticuerpo está conjugado con un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, una toxina, un toxoide, o un agente quimioterapéutico, y en donde la secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA3 humana es la secuencia de 734 aminoácidos expuesta en la Figura 18C1-18C2 (SEQ ID NO: 5) con la condición de que el anticuerpo no se una a los aminoácidos 1-186 de la proteína.
- 10 3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer de células B.
4. Un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA3 humana, eficaz para unirse a células cancerosas que expresan una proteína IRTA3 humana con el fin de prevenir el crecimiento de las células cancerosas para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer de células B, en donde la secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA3 humana es la secuencia de 734 aminoácidos expuesta en la Figura 18C1-18C2 (SEQ ID NO: 5) con la condición de que el anticuerpo no se una a los aminoácidos 1-186 de la proteína.
- 15 5. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo se une específicamente al dominio extracelular de una proteína IRTA3 humana.
6. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
7. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal humanizado.
- 20 8. Una composición que comprende una cantidad del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 eficaz para prevenir el crecimiento de células cancerosas que expresan IRTA3 humana y un portador farmacéuticamente aceptable.
9. La composición de la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de cáncer de células B.
10. La composición de la reivindicación 8, en donde las células cancerosas se seleccionan del grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma de células del manto, mieloma múltiple, linfoma de Burkitts, linfoma de la zona marginal, linfoma de células grandes difusas y linfoma de células foliculares.
- 25 11. La composición de la reivindicación 8, en donde las células cancerosas son células de linfoma de células B de tejido linfode asociado a la mucosa (MALT) o células de linfoma no Hodgkin.
12. La composición de la reivindicación 8, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 30 13. La composición de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal humanizado.
14. Un ácido nucleico que codifica una proteína asociada a la translocación del receptor de la superfamilia de las inmunoglobulinas humanas (IRTA), cuya secuencia de nucleótidos consiste en la secuencia de ácido nucleico expuesta en la Figura 18C1-18C2.
- 35 15. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 14.
16. Una célula anfitriona que comprende el vector de la reivindicación 15.
17. Una proteína IRTA3 humana que comprende aminoácidos, cuya secuencia se expone en la Figura 18C1-18C2 (SEQ ID NO: 5).
- 40 18. Un método de diagnóstico de neoplasia maligna de células B que comprende un reordenamiento cromosómico Iq21 en una muestra que contiene células cancerosas de un sujeto que comprende:
 - a) poner en contacto la muestra obtenida del sujeto con el anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo está marcado con un marcador detectable, y
 - b) detectar cualquier unión en la etapa a), en donde la detección de la unión indica un diagnóstico de neoplasia maligna de células B.

FIGURA 2B



FIGURA 3

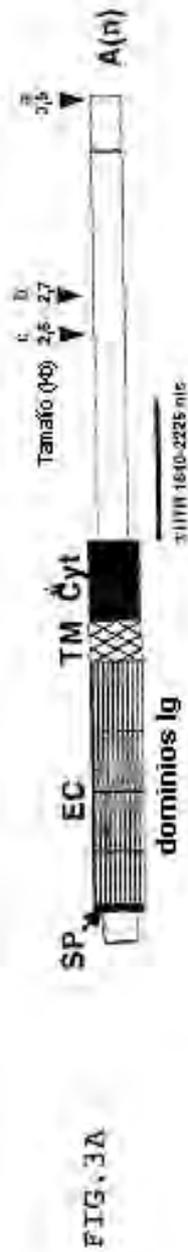


FIG. 3B

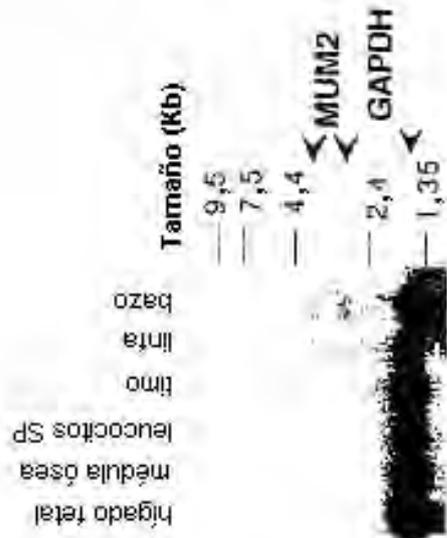


FIG. 3C

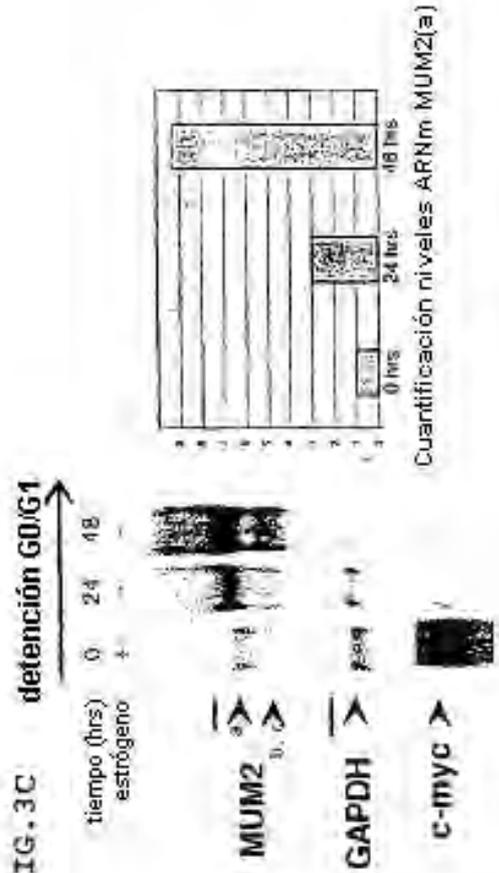


FIGURA 5

1 CTCACATCAGCTTTATGCGAGAGAAGAGCTTACTGAGCTCACTGCTGGTCTGGTGTAGGCAAGTCTGCTTTGGCAA
 M L L W A S
 78 TGTGGGCTGACTGCTTGTCTCTCAGARCTCTCTCTCCACCCCTGGAGCAGGCTTCCATGCTGCTGTGGGCTCC
 L L A F A P V C Q S A A A H S V C S V H P P N T 12
 135 TCGCTGGCTTTGCTCCAGTCTGTGGACAAKCTCCAGCTGCACACAAACCTGTGATTCGGTCCATCCTCCATGGAC
 C Y F X G S R V T L T F H G F Q F Y A T E K T T W Y 58
 232 CACATTCCTCAGAGGAGAGAGTACTCTGACTGCAATGGATTCAGTTCATGCAACAGAGAAAACAACATGGT
 H R R Y W G E K L T L T P C N T L E V R E S G L Y 93
 309 ATCATCGGCACTACTGGGGAGAAAAGTTGACCCCTGACCCCGAGGAACACCCCTCGAGGTTGGGAATCTGGACTGTTC
 R C D A R G S E P R S N P V R L L F S S D S L E L Q R 109
 386 AGATGCCAGGCGCGGGCTCCCGAGGAGTAACCCCTGTGGGCTTGTCTTTCTTCAGACTCCTTAATCTGACAGGC
 P Y S V F E G D T L V L R C H R R R K E K L T A V K 135
 463 ACCATATCTGTGTTTGAAGGTGACACATTTGTTCTGAGATGCCACAGAGAAGGAAAGAGAAATGACTGCTGTGA
 Y T W N G N I L S I S N K S W D L L I P Q S S N 160
 540 AATATCTGGAAATCGAAACATTTCTTGGATTTCTAATAAAGCTGGGATCTCTTATCCACAGCAAGTTCAAAT
 N N G N Y R C I G V G D E N D V F E S N F K I T K I 186
 617 AACCAATGGCAATTCGATGCTTGGATGGAGTGAGAAATGATGTAITTAGATCAAAATTCAAATATTAATTAAT
 Q E L F P H P E L K A T D S O P T G G N S V N D S E 212
 694 TCAGAACTATTTCCACATCCAGAGGCTGAAAGCTACAGATCTCAGGCTACAGAGGGGAAITCTTATAACTTGGCT
 E T Q L P F E R S D T P L H F N F F R D G E V I L 237
 771 GCGAAACACAGCTTCTCCAGAGCGGTCCAGACACCCCACTTCACTTCAACTTCTTCAGAGATGGCGAGGCTCATCTG
 S D N S T Y P E L Q L F T V W R Z N S G S Y W C G A 263
 848 TCAGACTGGAGCAGTACCCGGAACTCCAGCTCCCAACCGTCTGGAGAGAAAACCTCAGGAATCTTATGGCTGGTGC
 E T V R G N I H K H S P S L Q I E V Q E I P V S O V 289
 925 TCAACACTGAGGGGTAACATCCCAACCCACAGTCTCTTCTACAGATCCATSTGACAGCGGATCCCTGTCTGGGC
 L L E T G P F E G S Q V E G E M L V L V C S V A R 314
 1008 GCTCTCTGGAGACCCAGCCCTGAGGCGCCAGGCTGTGAAAGGGGAGATGCTGGTCTTCTCTGCTCCCTGGCTGAA
 G T G D T E F S W H R E D H Q E S L G R K T Q R E L 340
 1079 GGCACGGGGATACCAATTTCTCTCCAGCAGAGAGACATCCAGGAGAGTCTGGGGAGGAAAACCTCAGGCTTCCCT
 R A S L E L P A I S Q S H A G S Y V C T A D N S Y G 366
 1156 GAGAGCAGAGCTGGAGCTCCCTCCATTCAGACAGACCCATGCGAGGGGATACTACTCTACAGCAGACACAGCTAGG
 F V Q S H V L N V T V R E T P G N R U S L V W A G 391
 1230 GCCCTGTCCAGACATGGTGTGAATCTCAGTGTGABALAGACCCCAAGCANEAGAGATCCCTTTCTGGCGGGGA
 R T G C G L S A I L L A V A C I E H T W R P R K S G 417
 1310 GCGACTGGAGGCTGCTCAGTCTCTTCTCTGCTGCTGCTGGCCCTGCTGTTCAGCTGCTGGCTCCGGAGGAACTCAGG
 V G F L G D E T R L P P A P O P G E S S H S I C P A 443
 1387 GCTTGGTTCTTGGGAGCGAAACCCAGGCTCCCTCCCGCCAGGDCAGGAGAGTCCCTCCCTTTCATCTGCGCCTG
 Q V B L O S L V M Q V H P K K O D L V Y S E I Q C 468
 1464 CCCAGGTCGAGCTTCAGTCTTGTATGTTGATGTACACCCAAAAAGGGAGATTTGGTATACTTTCAGATCCAGACT
 T Q L G E E E E A N T S R T L L E D K D V S M V Y S 494
 1541 ACTCAGCTCCGAGAGAGAGGAAGCTAATACCTCCAGGACACTCTTAGAGGATAAGGATGCTCCAGTCTCTACTC
 E V N T Q H P D N S A G K I S E R D E S 515
 1618 TGAGGTAAGNCAACACCCAGATAACTCAGCTGGAAAGATCAGCTTAAAGUATGAAGAAAACCTTAAGAGAAATGAAA
 1695 AGTACCGGAAAGCTCCTACTCATGTGATTTCTCCCTTGTCCAAAGTCCCGAGCCAGTGCAGTCTCTGGCGCACCTC
 1772 GAATGATCAACTCATTCCAGCTTTCTAATTTCTCTCATGCAATGCAATTCAGTCCCGAGGAAGACTCATTCTGCTACT
 1849 CTGATCTTGGGATGGAAATGSCCTCTGAAAGACTTCACTAAAAATCACAGATCCACAGTTAAGAGAAGACCTCTAG
 1926 TATTTGCTGTGGGCTGACCTAATGCAATCCCTAGGGTCTGCTTTAGAGAGGGGGATAAAGAGAGAGAGAGGACTGT
 2004 TATGAAAACGSAAGCACAATTTTGGTGAATTTGGGATTTGCAGAGATGAAAAGACTGGGTGACTGGATCTCTCC
 2080 TTAATGACTTACACCCATTTGCTCACTGAGACTCACTTGCATCAGTTTGTAACTGTGAGTGGCGGCACAGGCA
 2157 CTGTGCAAAACATGAAAAGCCCTTCATTTCTGCTGCAAGCTTACACTGTCCAGGATTCAGTGCAGATTAAGAA
 2234 TCCATCTGGATGCTTTACAGAGAGAGAAATTTAAAGAGGACATCAGAAGACTTGGAGATCCAGCTCTAGGCTCC
 2311 GCTTCCAAAGGAAATGATAATTAATTAATGCTATAGTGCACAAAGATTTCCACACTTAGAGAGAAAGAGACATAA
 2388 TATTAATTAANAACCTAAGTAGCAACTCTCAAAACATAATTTGAACTTAAATAATTAAGTATAAATCATATTA
 2455 TCTGCTTTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURA 6c-2

E V M Y K S C P V E Q E C P G A S A A R H R T Kcap EST
 289: EAAGTTAAGGYSGGGTCACCCCGGTTCCGGATCCCTGTTCCGGCTTCTCAGCTCCFCAGAGATBAGTTCACAGGTC
 304: TCTCCAACTGCTTTTCAGGCTCTGCACCCGAAAGTTCCGCTTGGGGGAGAARDAGCATTGAAATGGGAGATTTAGGCT
 322: SCCCCAGACCATATCTACTGGCTTCTTTTCAGATGTCCTCATTCCTCAGTCTGACCAAGATGCAGGGCCCTGCTGG&CTG
 338: CCACCTCTTTCCCAAGTTAAAGCCCTGACTGGCAGGTTTTTAAATCCAGTGGCAAGGTCCTCCACTCCAGGGCCAGCNC
 354: ATCTCTGGATTCCTTAAATGGGCTTCAGCTGAGGCTGGGCTGGCTGTTCTGAGTACTGCTCTCATCACACCCGCGCAGAGGGGTC
 370: TTACCACACAAAAGGAGAGTGGGCTTCAGGAGATGCCGGGCTGGCTAAGAGGTCAGGTCCTCTTAAACCCGACACAG
 386: AGTTCTGCTCTTTGGGTCGATGCAATTTCTCAATTTGCATCAGGCTGGTGGGGCTACTCCAGTCTTCTGCCAANTGGCACAG
 402: CACAGAGGCTGTGCACATGGGACATGTTGATGGTCTCCGCGAGGGGGCTGCATTCACACTCCCTCCACTCTTCTCAAAAT
 418: CTAAGGTCGGCCTTGACACCAAGGTAACCTCTCTCTCTCTCATGTTGTCAGTCTTACTCTGCCAAGTAAGTGGCTTCA
 434: TACACCAAGTCCCGAAGTTCTTCCCATCTTACRBAAGTANCCGACCAAGTCAAGGCCAGGAGGACCGGGGTCGAGCA
 450: GAAACATACTGGAACACAGGAGGCTCTCAATTACTATTTGACTGACTGACTGAAATGAAATGAAATGAGGAAAGAAAC
 466: CTTGGCTAATCAAACTGGCATAAAATCCAGTCCACTCCCTAGCNAATCCGGGAGTATTTCTGGCTTCTAAGAAACAAG
 482: GAAAGAAAGGGCTTGGATGAAGAAACTGTTGGCAAGAAAGAGGCTTCTTCCACACTTTTATGTCCTTGGATCAGCT
 498: GAGGATCTGTGAAATACAGATACTGATTCAATGGGCTCTGTGAGAGCTGAGACTGCCATTTCAACATGTTCCAGGGG
 514: ATGCTGATGCTGTGCCCCCTGGGACTGCACTGCATGCAAGTGAAGCCCTATAGGTCCTCAGCAGAGGCCCATGGAGGGGA
 530: ATGCTGCTGCTGTGGCTGCCAGGGCCCAACTGGGTTCCAGACGGATCTGTCTGTCTCCCTGGCCAGGCTTTGGCCACAGCC
 546: CAGCAGCTGCTGTGGCTGAGAGAGGCTCTTCTCTGTGACATGTTGGCTTTCATCAGCCACCTGGGAAAGGGAAAGTAGC
 562: TCCCACTATCTCTTCTTCCCACTCAGGCTCCACACTTTCACAGCAAAAGGGTGAATGTATATAAAGCTGAGCCCTCTCC
 578: AATCAGAGTTGTTCTCCATCTCTGAGCAATGGGATGTTCTGTTCCTTTTATGATATCCATCACTCTTATCTTGATC
 594: TTTCCCCCAAGTGGATTTCCAGCTGATGACTTTTAAAGCCCAAGCCCTGAAATAAAAATCCCTTCCAGGGCATTTGAAAGC
 610: TCACTCCAGCTGAACCATGGCTTTTCATGCTTCAAGTCTCAGGGCTTTGCCAGATAGACAGGCTGACTCTGTGCTGCC
 626: CAACCTTCAAGGAGGAAAACAGACACTGAGACAGGAGCTGTATGCAGCCAGTGCAGGCTTGCAGAGGCAAGGCTG
 642: GAGGCAATTTCTCATCACTACAGATATGCAACTAAAATAGAGCTGAGCAAGAGAAATGCATTCGACCGAGGGCCCTTTT
 658: TTAGGCTTAAATGAAATCAAGAAAGGACAGGCGCAGCATAGGCTCAGGNTAAGAAAAAATCCCTTACAGTCTCTGT
 674: CTGGGCTCACATCACCAAGAAAGCTCAGGGCTATGCAATTTCTAGAGGTTGGGGCACAGGCTCAAAAGAGGAAAT
 690: TAGAATTTCCATTTGGAGATTAAGGTAAGCCATCCAGAGTGAATAACCCACAGTGGCAGAACAACTCCAGCTTAA
 706: CTGGGTCGAGCCCATCCAGTCTGTGGAAAGGCTGAAATGTAACAAAGGGCTTATTCTCCCTCAAGTAAGGGGAACTCT
 722: GCTTTGGGCTGGGACATAAGTTTTTCTGCTTCCAGAGGCAAACTGAAAAATGGCTCTTCTTGGTCTTGAGTTCTGTGC
 738: WTATGGACTGAAAGAACTATGCTATGGATCTCCGGAAGCTCCAGCTTCCGGACTGCAGATCTTGAATATGCCAGGCT
 754: TCAAGCTCACAAGAGGTAATTCATTTCTGATAAGCAATCTTT

FIGURA 8A

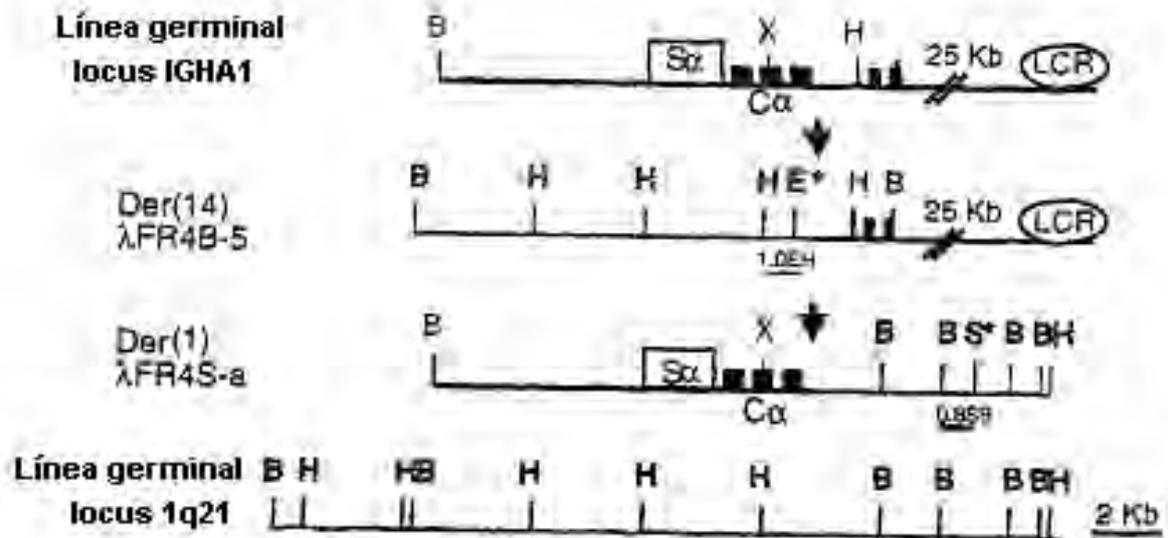


FIG. 8B

```

Chr 14  TCCCACTGACGATSCAGGAGGGGCACTCCCTTAAC CACACTGCTCTGTACGGGGCACGTGGCCAGCTCCACACTCACACTCACA
Der (14)  GGCCGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTTCACTTAA-- LACACTGCTCTGTACGGGGCACGTGGGCCAGGTGCACRCTCACACTCACA
Chr 1    GSCCTGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTTCACTTAACTTATCCCTGGTAACTGGCGAGACACCTGTCTTTAAGTAACTGAAAGGGAA

Chr 1    GACCTGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTTCACTTAACTTATCCCTGGTAACTGGCGAGACACCTGTCTTTAAGTAACTGAAAGGGAA
Der (1)   TCCCACCTGACGCA-- --GGAGGATCTTAAAGTTTATCCTCGTAACTGGGGGACACANCTGTCTTTAAGTAACTGAAAGGGAA
Chr 14   TCCCACCTGACGATGSCAGGAGGGGCACTCCCTTAAC CACACTGCTCTGTACGGGGCACGTGGGCCAGGTGCACACTCACACTCACA
    
```

8c

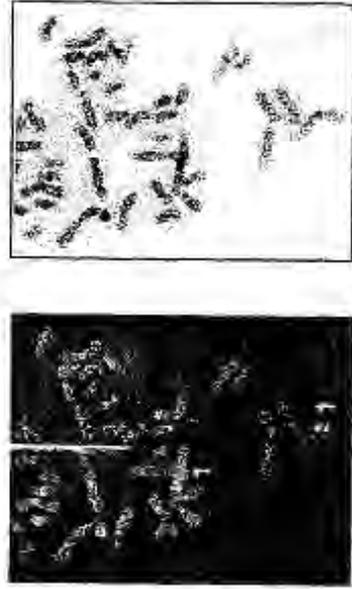


FIGURA 9

FIG. 9A



FIG. 9B

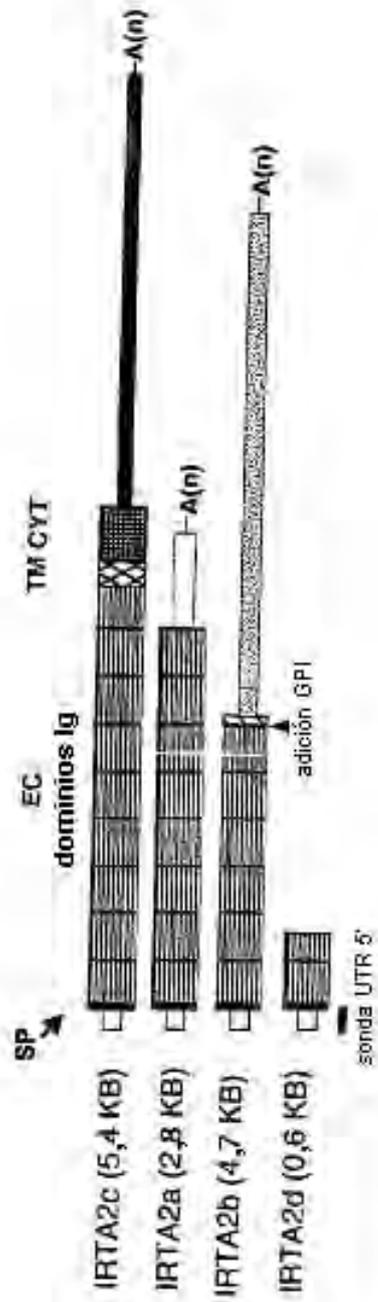


FIGURA 11A

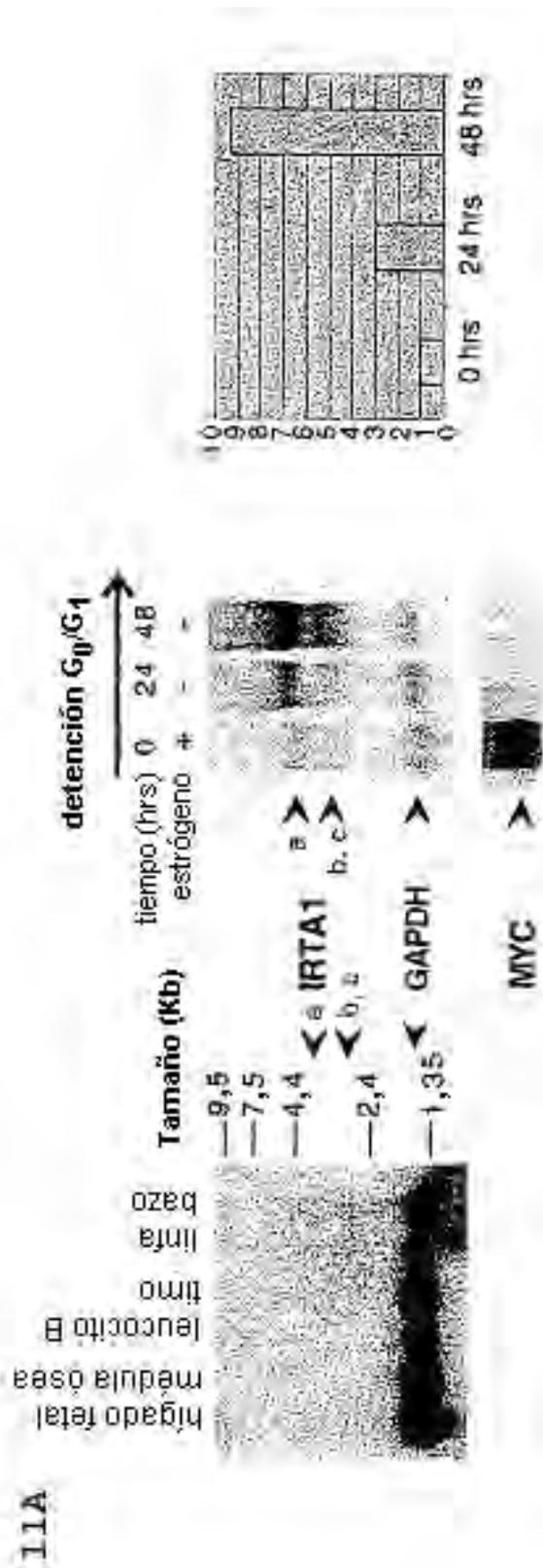


FIGURA 11B1-B4

11B1-4

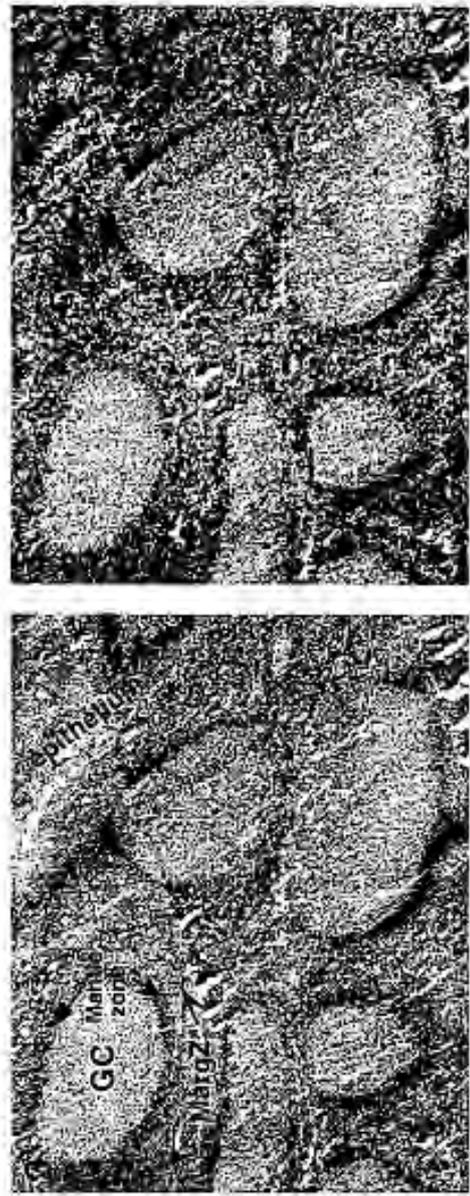
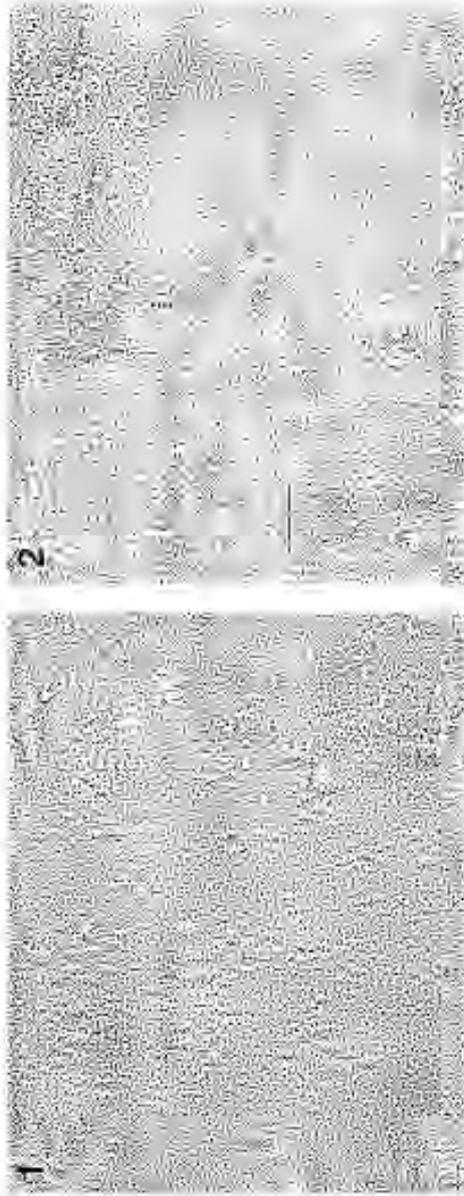


FIGURA 12A

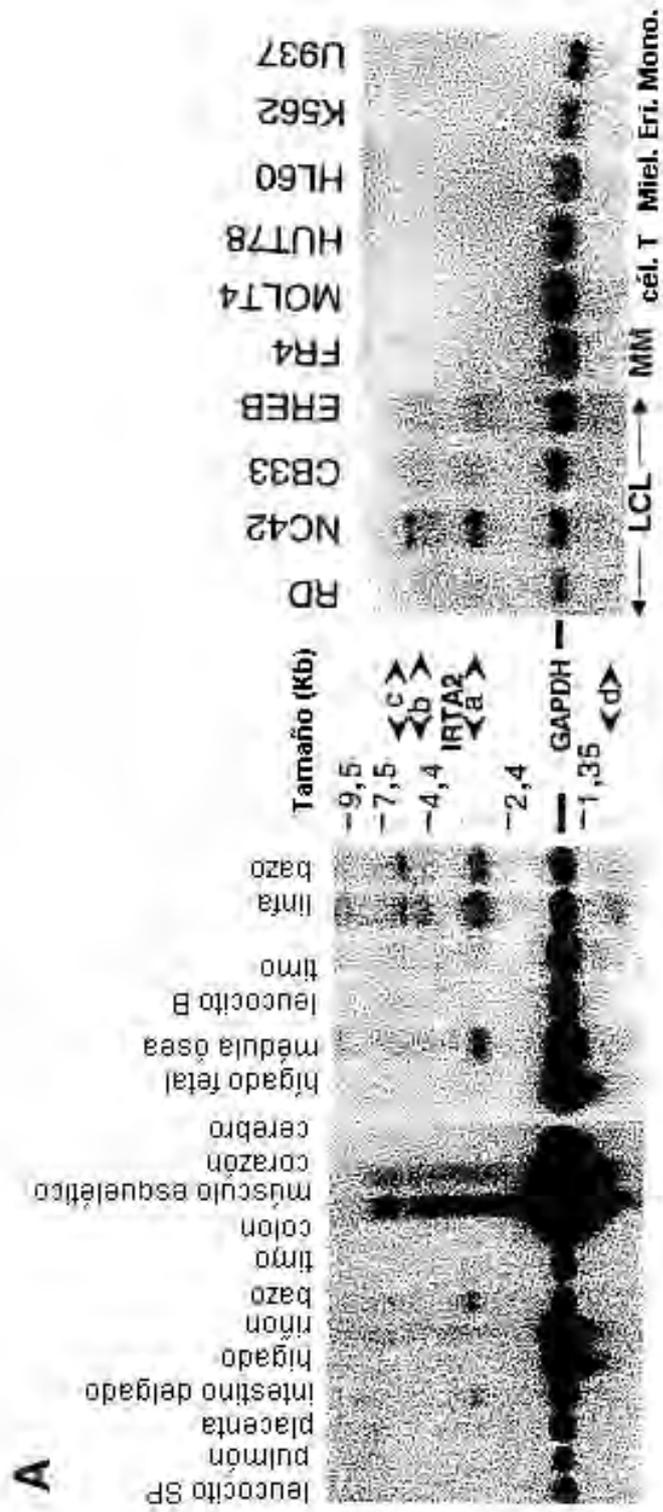
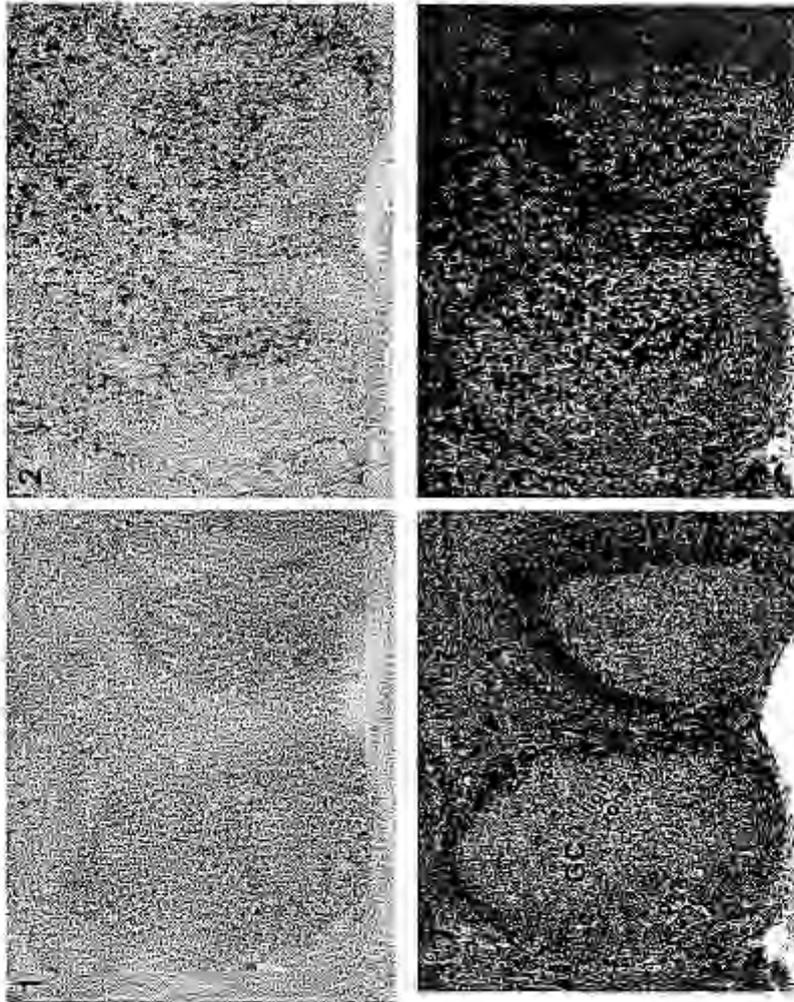


FIGURA 12B1-B4



B

FIGURA 13

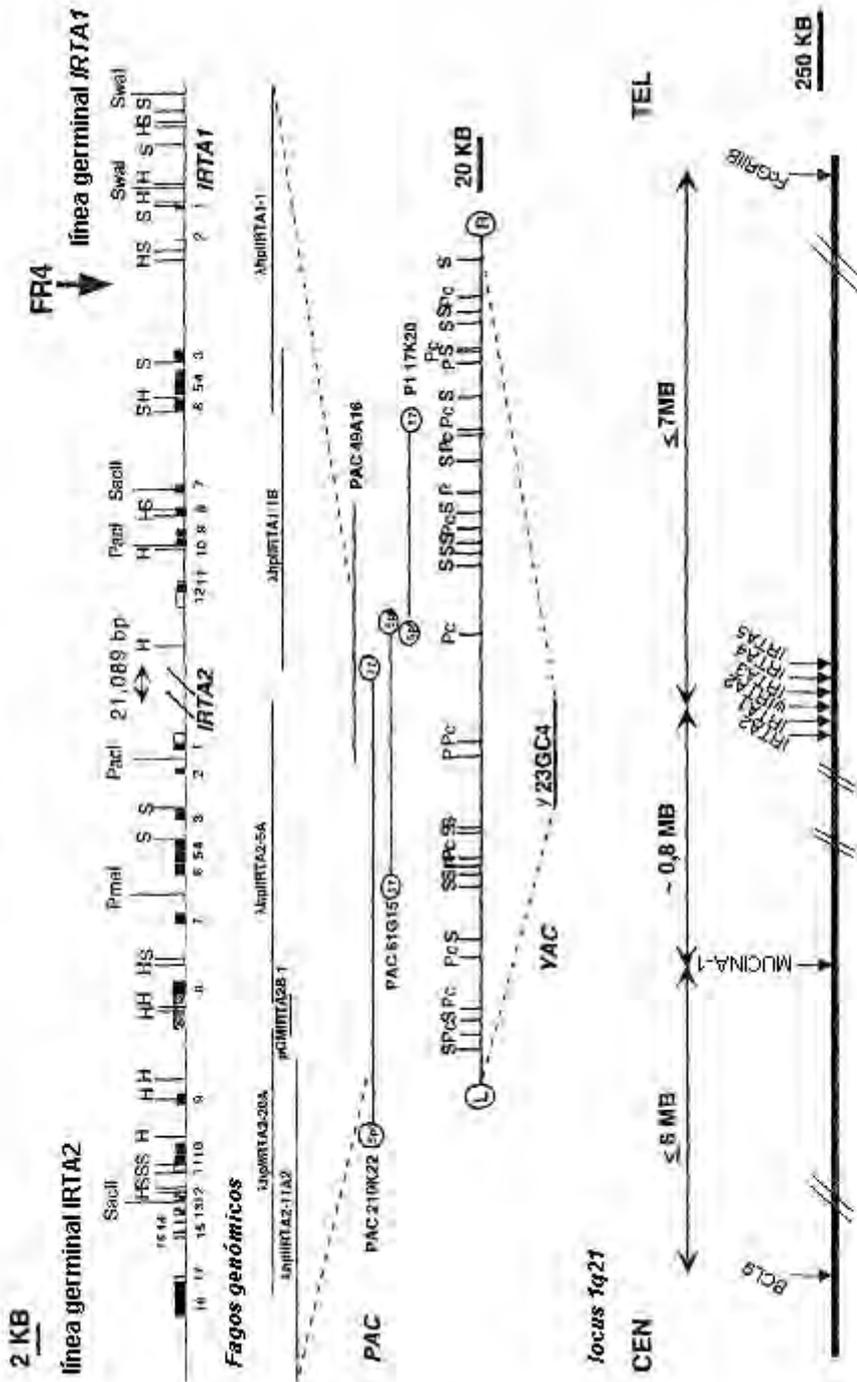


FIGURA 15



FIG. 15B

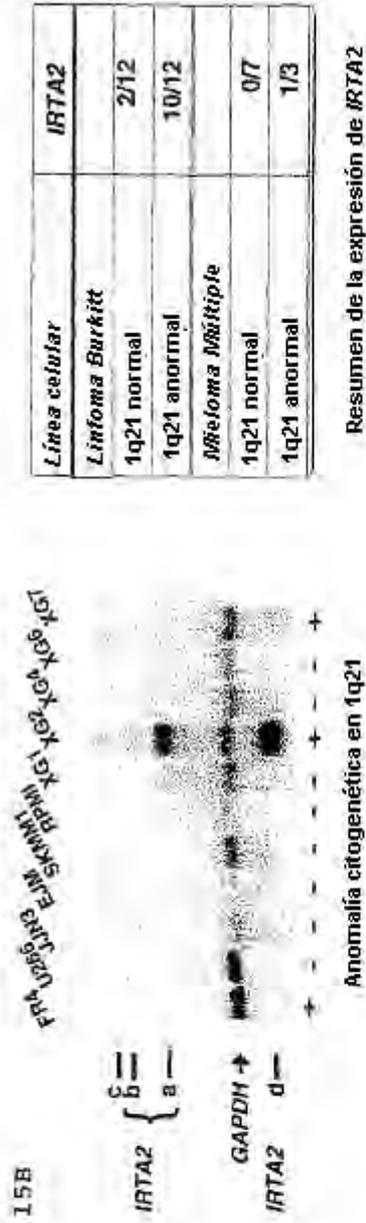


FIGURA 16 - 1 - 16 - 4
Expresión de IRTA1 en tejido linfóide normal

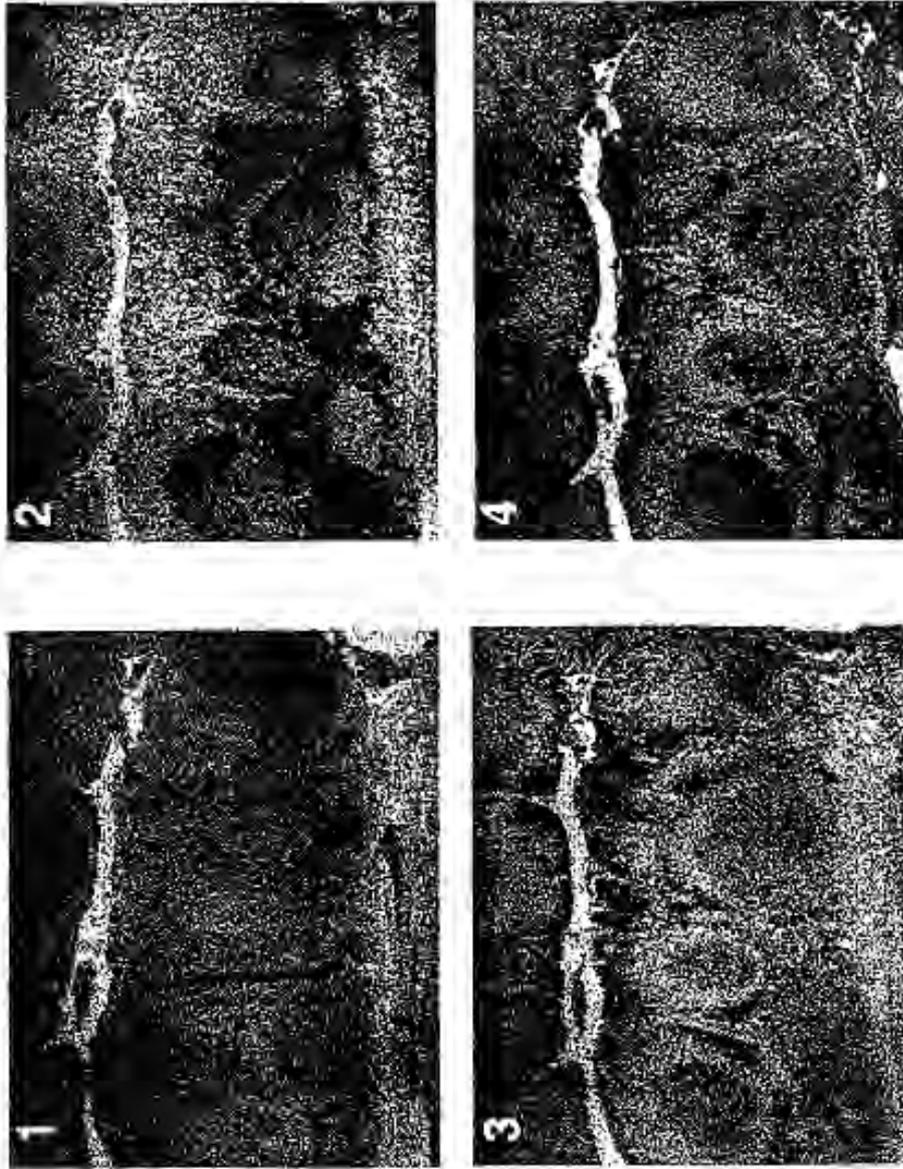


FIGURA 17

Expresión de IRTA1 en linfoma de células T de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa del Estomago

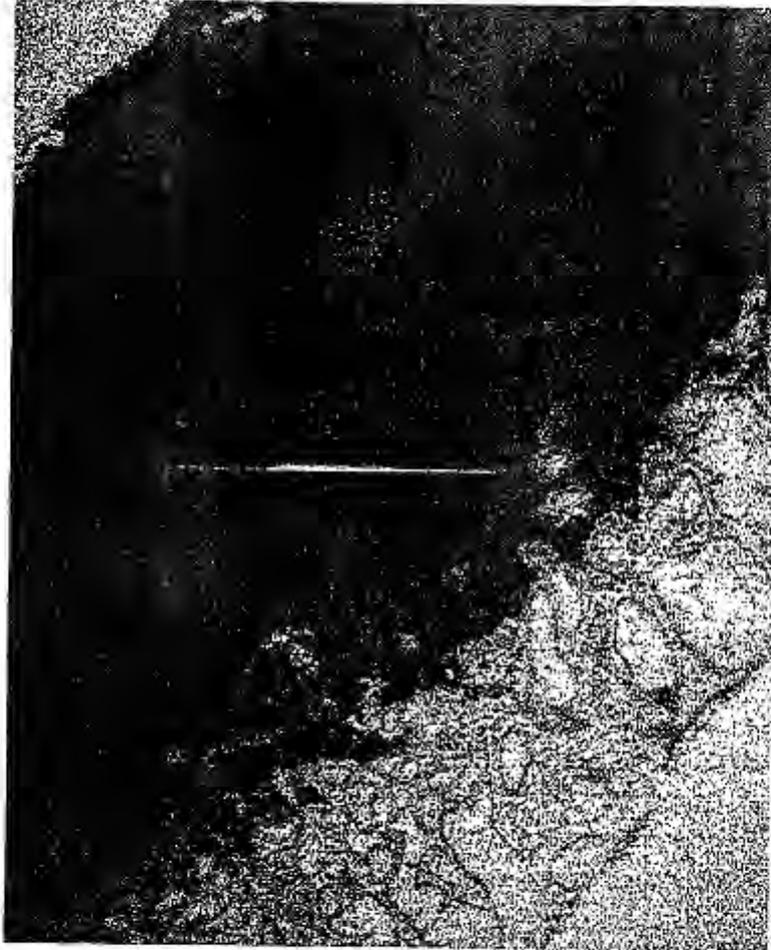


FIGURA 18B - 3

```

4081  ATGCTGATGCTCCCTGGCCCTGGGACTGSEACTDCATGCAITGNSAAGCCCTATAGSTCTCAGCGAGCCCTATGGAGAGSGA
4161  ATGTTGTTGGCTTTGGCTGCCCAGGGCCCAACTGGGTTCAZACGGATCTGTGCTGCTCCCTGGCCAGCCCTTTGGCCACAGCAC
4241  CACCAGCTGCTGTTCCTGAGAGAGCTTCTTCTCTGTGAGCATGTTGGCTTTCATCAGCCACCCCTGGCAAGCCGGAAAGTACC
4321  TGGCACTATCTTTGTTTCCCCCACTCAGGCTCAGACTTCTCCDWTGAAAAGGCTGAATGTATATAAACCCTGAGCCCTCTCC
4401  ATTCAAGATGCTTCTCCCATCTCTGAGCAANTGGGATGTTCTCTTCCGCTTTTATGATATCCATCACATCTCTATCTTGATC
4481  TTTSCTCCCACTGGATTTGTACAGTGAATGACTTTTAAAGCCCCAGGGCCCTGAAATAAAATCCTTCCAAAGGCCATTGGAAAGC
4561  TCACTCCACCTGAAACCATGGCTTTTCATGCTTCCAAAGTGTGAGGGCCCTTGGCCAGTACAGACAGGCTGACTCTGCTGCCC
4641  GAACTTTTCAAGGAGGAAACCCAGACACTSAGACAGGAGGCTTATGCGAGCCAGTCCAGCTTGGCAGGAGGAGGAGGCTC
4721  GAGGCATTTGCTCATGACTACAGATATGCCAATGAAATAGACGTGGAGCAAGAGAAATGCAATCCACAGGAGGAGGAGGCTT
4801  TTAGGCCTAGTTGAAAGTCAAGAAAGGACAGGAGCAAGCATAGGCTCAGGATTAAGAAATAAATACTGCTCAGAGTCTCTT
4881  CTGGAGGCTCACAACCAACAAAGCTGAGGCCCTATGGAGTTCGTGACAAAGTGGAGGCAACAGGCTCAAAAGAGGAAAT
4961  TAGAATTTCTCATTTGGAGAGTAAAGGTACCCCATCCGAGAAATGATACCTGCACAGTGGCAGAACAAACTCCACCCCTAAT
5041  GTGGGTGGACCCCATCCAGTCTGTTGAAAGGCTGAAATTAACAAAAGGCTTATCTTCTCAGGTAAGGGGGAAGTCTCT
5121  GCTTTGGGCTGGGACATAAGTTTCTGCTTTGAGGCAAACTGAAAAATGGCTCTCTTTGGCTCTTGAAGCTTCTGCTGGC
5201  ATATGAGCTGAAAGGAACTGATCTATTTGGATCTCTGATCTCCGCTTCTGAGCTGAGATCTTGGAGATGATTTAGCCCT
5281  CTACAGTCCCAAGAGCTAAATTCATTTGAAATAAAGCCTATCTTTC
    
```

FIGURA 18C - 1

1 MGTGAAAGGGGTTTCCCATATCAAAAATACAGAAAGAAATTTTGGAAATAGT
52 GCAAAATACACACACTTGATTTTCTAGAGAGCCAGCCAGAGTCTTGGAGAC
103 AHTACTCTTGGAGAGACTGGAGCTGATGGAGAGATGACCCCAACTTGTAAAG
154 ATGTATGACTACCGGGATTGAGATACAAACAGCAATTAGGAAAGGCTCATC
205 TGAGTAGCAGCTTCCCGCCCTCTCTTGGAGATAGTGGGCTTTTGGTG
256 AGACAGACTTTCCCAACCCCTCTGCCCCCGGGTGGCCATGCTTCTGTGGCT
3
M L L W L
301 GCTGGTCTGATCTGTACTCTCTGAGAGAGACAATGAGGGGTGGCCCCAAA
8 L L L L L T P G R E Q S G V A E K
358 AGCTGTACCTTCCCAATCTCCATGCTCACAGCCCTTCAAGGAGAAAA
33 A V L L L L M P R W S T A E E S E K
405 AGTGGCTTGTATATGACAGCAGCATATCAGCATTCCTAGCCCAAGGAGAGAC
40 V A L C C S S I S H E L L D D E T
460 AATTTGGATATGAGATGAGAGAGTGTGGAAATTAACATACAGAGATCCA
57 V W M H D E K L L K I S H D E T Q
511 AATTTACAGAGCCCTGGAAATTTACCAATGTAAGACCCGAGGAGCCCTCCCTCG
74 I T E P E N Y Q D E K T S D E S L S
562 TGTGCGCTGCAATGGAAITTTTCCCTGACTGGCTGATCTGACAGGCTT
91 D A V H V E F S E D W L C L Q S L
513 ACATCTGCTTTGAGGGAGACAATGTCAATCTGAGATGCTCAGGGGAAAGA
108 H R V F E G D N V I L F D Q C K D
564 CAGCAAAAACACTCATCAAAAGCTTTTACTACAAGGATGGAAGAACAGCTTCC
125 N K N T E Q K V Y Y F E D K E L P
115 TAAATGTTATAATTTGAGAGAGATCACAGTGAATTCAGTCTCCAGGGATAA
62 H S Y N L E K I T V N S V S S U R
76E TAGCAAAATATCATTCTACTGCTTATAGGAAATTTTACATACTTGCACATGGA
75E S E T H E T A Y R K F Y I D L K
817 ACTTACTTCAAAACCCCTAAATATCCAAAGTTCAAGAGCTGTTTCTACTATCC
176 V T S K P L N I Q V Q E L F L H P
86E TGTGCTGAGAGCCAGCTCTTCCAGCCCAAGAGGGAGATCCCTGAGCCG
193 V D R A S S S E T P I E G S S H T E
919 GACCTGTGAGAGCCAGCTCTCTCCACAGAGCCGAGATGTCAGCTGCAATF
210 T C E T Q L S P O R F D V Q D Q
970 CTCCCTCTGAGAGATAGCCAGAGCCCTCGATTTGGCTGGAGCCAGGTCGAG
227 S L F R D S O T L G L G W S R S P
102 GAGACTCCAGATCCCTGCAATGTTGGACTGAAAGCTCAGGGCTTACTGCTG
244 R L Q T F A W W T E D S G S Y W C
1072 TGAGCTGGAGAGAGTACTCAGAGCATCAAAAAGAGAGCCCTGAGATGTC
261 E V E T V T R S E E R R S L R S Q
1123 GATAGCTTACAGAGAGTCCCTGTGTAAATGTGAATCTAGAGATCCGGCC
278 I S V Q S V P V S N V N E K I H P
1174 CACCGAGGGCAGCTGATGAGAGAGAAATATGGTCTCTTATTTGCTGAT
295 T G G Q L T E G E H K V L T C S V
1225 AGCCGAGGCTTCAAGGAGTGTACATCTCTCTGACAGAAAGAGAGAGAGT
312 A Q G S G T V D F S W H K E C H V
1275 AAGAAAGCTTCCGAGAGAGAGCCAGGCTTCCCTGTGGCAGAGCTGCAATG
329 R S L G R K T Q R S L L A E L N V
1327 TCTCAGCTTAAAGGAGTGTAGTCCAGGAGTACTACTGTGAGAGTGTAA
345 L T V X E S V A G R Y Y C A A H N
1379 CGTTCAGAGCCCATCTCTCAGAGCTGAGTTCAGAGTCAAGCTTGAAGATTC
363 V H S F I L S T M I F V T V R E P
1429 GGTATCTCAGCTCTCTCAGCTTCAAGGCTTCCAGGGCTTCAACTCTGCT
380 V E H F V L T E R A F R A H T M V
1480 GGGGACCTGCTGGAGCTTCACTGTGAGCTCCCTGAGAGCCCTCTCCCGGAT
397 C D L L E L E C E S L R O S P P I
1531 CCTGTACCGATTATATCATGAGAGTTCACCTGGGGAGACAGCTCAGCCCC
414 L V R F Y H E D V T L G K E E A Y
1562 CCTGAGAGAGAGCTCTCTTCAAGCTCTCTGACTGAGAGATTTTGG
431 S G G G A S P N L S L Y A E E S S
1633 AAAGTACTCTCTGATGAGAGCAATGGCTTGGGGGCCCCAGCAGCTCATGG
445 N Y S T D A D R G L G S Q H S H E
1684 AGTGAGTCTCAGGCTCAGCTTCCGGTGTCTTGGCCCGCTCTCAGCCCTCAG
463 V S L R V F V F V A R A V L T L K
1731 GCTTCCCGGGCCAGGCTTGGTGGGGGACCTGCTGAGAGCTTCACTCTCA
481 A P G A G A V V G D D L E L S T P
1786 CTCCCTGAGAGCCCTCTTCCCGATCTCTACTGCTTTTATCAGGAGAGAA
499 S L R G S P F E L L T W F Y H S D E
1837 CACCTTGGGAAACTCTCCGCCACTCTGAGAGAGAGAGCTTCTTGAAGT
516 T L G N I S A H S G G A A S W C
1888 CTCTCTACTACAGAGAGTCTGAAACTATCTATGAGAGCTGAGAAATG
531 S L T T E H S G N Y S C E A H D E

FIGURA 18D - 1

```

3 @GGTGACCAAGAGTACATCTCTTTTTEAAATAGCTGGATTAGGTCCCAATGC
      H L
32 TGCCTGGTGCATTCCTGGTGCATCTTTGATGCAGTCACTGAACAGGUAATP
19 L W S L L V E F D A V T E Q A U S
303 CGCTGACCTTTGGTGGGCGCTCTCTCTCTCTCGAAGGAGAGAGCATCTCTT
36 L T L V A F E S V F E G D E I V C
354 TGAATGCCAGGGAGAACAGAACTGGAAAATTCAGAAGATGCTTACCRVA
53 K C Q G E D N W K I Q K M A Y H K
208 AGGATAACAAAGATTAATCTGTTTTCAAAAAATCTCGGATTCTCTTATCC
70 D N K S L S V F K K F S D E L I Q
256 AAAGTCCAGTTTAAAGTGACAGTGGTAACTATTTCTGTAGTACCAAGGGAC
87 S R V L S E S G N Y F C S T R E Q
307 TACTCTTTCTCTGGATAAAACCTCAGATATAGTAANGATAAGAGTCCAG
104 L F L W D R T E N I V K E K V Q B
358 AGCTCTTCAACCTCTCTGTGTGAGTGGCAGCTCTCTTCCAGCCCATCCAG
121 L F Q R F V L T A S S F Q P I E G
409 GGGTCCAGTGGAGCTGAAATGTGAGACCTGGCTCTCTCCACAGAGTGGG
138 G F V S L K C E T R L S P Q R L D
460 ATGTCCAGCTCCAGTCTCTCTCTCTCAGAGAAAACAGGTCTCTGGGCTAG
145 V Q L Q F C F F E E N O V L G S G
511 GCTGAGACCTCTCTGGAGCTCCAGATTTCTGCTGTGGATGAGAGACN
172 W S S S F E L Q I S A V W S E D E
562 CAGGCTCTACTGGTSCAAGGCAGAAAACCGTGAAGTCAAGGATCAGAAAAC
189 G S Y W E K A E T V T H R I R S Q
613 AGAGCTCTCAATCCAGATTCAGCTCCAGAGAAATCCCATCTCTAATGTAR
206 S L Q S Q I H V Q A I E I E N V S
664 GCTTGGAGATCCCGGCCCCGGGGGACAGGTGACTGAAGGACAAAACTGA
223 L E I R A P G G Q V E E C C K L I
715 TCTCTCTCTCTCAGTGGCTGGGGTACAGGAAATGTCACTTTCTCTCTGT
240 L L C S V A G G T G N Y T F S W Y
766 ACAGAGAGCCACAGGACCCAGTATGGGAAAGAAAACCCAGGCTTCCCTGT
257 R D A T G T E H G K K T Q S E L S
617 CAGCAGAGCTGGAGATCCAGCTGTGAAAGAGAGTGAATCCCGCAATATY
274 A E L E I P A V K E S D A G K Y Y
868 ACTGTAGAGCTCACAACGGCCATCTGCTATCCAGAGCAAGGTCTCTGAAT
291 C R A D N S H V F E Q S K V W N I
919 TCCCTGTGAGAAATCCAGTGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTG
308 F V S I P V S R P V L T L R S E G
570 GGGCCAGGCTGGCAGTGGGGACCTGCTGGAGCTTACTGTGAGGCTCTG
325 A D F A V S D L L E L H C E A L F
1021 GAGGCTCTCCCECAATTTTGTACCAATTTTATCATGAGGATCTCACCTTC
342 G S P P I L Y Q S Y H E D V T L G
1072 GGAACAGCTCGCCCCCTGGAGGAGGGGCTCTCTCAACCTCTCTTTGA
359 N S F A F E G G G A S F N L S L T
1123 CTGCAGAACATTCGGAACACTCTCTGTGAGGCCAACAGCGGCTCTGGGG
376 A E H S Q N Y S C E A N N G E S A
1174 CCCAGTGGAGTGGGCASTGCACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
393 Q C S E A V P V S I S G P D C Y R
1225 GAAGAGACCTCATGACAGCTGAGATTTCTCTGGGGACTGTTTCTCTCTCT
410 R D L E T A G V L W G S F G V L C
1276 GTTCTACTGCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
427 F T G M A L L L L R L F H K C S G
1327 GAGAAAGTTCTCCCACTAATGAAACCCAGAGGGGCTTCCAGGCAAAATCTC
444 E S S A T N E P R G A S R P N P Q
1378 AAGAGTTCACCTATTCAAGCCCAACCCAGACATGGAGGAGCTGCAGCCAG
461 E F T V S E D T P C M E B L Q S Y
1429 TGTATGTCAAATGTGGCTCTGTAGATGTGGATGTGGTTTATTCCTAGGCTY
478 Y V K V G S V D V D V V Y S D V P
1480 GTAGCATCCAGCAGCCAGAAAGCTTAGCAAAACATCAGGACACTTCTGGAG
495 S N Q Q R S S S A K I P T L L E P
1531 ACAAGGACTCCCAAGTCATCTACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
512 K D S Q V I Y S S U K K S
1562 AGGAATCAGAAGGARGATCAACAGCAAGATGGGGCTTCAATTAGACTTC
1633 CTATAAAAACCTTATGAAAATGCTTGGAGCTTATCACTCTCTCTCTCTCTCT
1684 CTTGCTCTCAGGAGGCACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
1735 CCAATATCTTCTTTTACCTATCAATATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
1786 ACCTCTGCAATAAATATTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
1937 TAAAGTTTGGAGGGAAGATGAATAGGATACAAGGCTCTCACTCTCTCTCT
1888 ACTGTGAGCTGATGAGAACAGGACTTATAGTGGTGTATTAATTAATTAAT
1939 GTCTCTCTGATACAGTCTCTAATATTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT

```

FIGURA 18D - 2

```

1990 GTTCAATGGGAAATATTGGGCGTGAATATTTTCTTTCDEACCTGCTGCTGGCCAA
2001 GAATGTTTTGTAACAGGCGTGAATGCTGGCTTCAATGGAATCAGTTAGCCAGGAG
2092 CCGTTCCTGCTTGAATTTTTTGGCATAGTTTCAGCAGGAATGGTACCAATTA
2183 TTCTTTCTGCATCTTGTAAATTCAGCTATGAAATCCATCTGGTCTAGGGCT
2194 TTGCTTGGGTTGGTAAGTTTTTATTACTAATTCAGCTCAGGGCTGAT
2245 APTGCTTAGGAGGCGTTCTGCTCTCTGCTGCTTCAATCTTGGGAGATTG
2296 TGGCTTCCAGGAATTTAGCGGTTCTTCCAGATTCTCTCTTTATTTGCA
2307 TCGACTTGGGTGTAAGATAAATTATATGCAGTGGGAATCCAAAAATCTT
2398 TGTGACTTGGCTTTATTCAGCATTCTGTTTTATTTTGGTAGTCTGGAACTGA
2445 ACGTCCATATGACCAAGTATGCAATATAGTTGCCAAAATGTCATTTTTGA
2500 CATAGTAAATAGAGTATTTGCCAATAAATATGATATTACTTTTTGTAAGT
2550 TTATAGATAAAATGTAATAATCTATAAA

```

FIGURA 18E - 1

I GAGGCATCTCTAGGTACCATCTCTGACCTGGTCTC
77 ATGCTGCGGAGGCGTGTGCTGTTGATCTCTGCTCCACTCTGTGAA
E L P R L L L L L I C A D L C E
82 CTTGCGGAGCTGTTTTTGGATAGCCACGCGGCTCCATCCACAGAG
E W E L R L E A E P S H P T R
127 GGGAGCCAGTGAACCTGACGTGTAAGATGCECTTTCTACAGAST
G S P V T L E C E M P F L Q S
172 TTAGATGCGGAGTTGACAGTCTCTCTTTTTCAGAGACACCCGAGCC
S D A Q R Q P C P P R D T R A
217 TTGGGCTCAGGCTGGAGGAGCTCCCCCAAGCTCCAGATCCCTGCC
L C P G W S E S E M I C I A R
253 ATGTGGAAAGAGACACAGGCTCATACTGCTGGAGGCAAGACA
M W N E D T G S Y W C E S O T
307 ATGGCGTCCAAAGTCTTGAGGAGGAGGAGATCCAGATAAATGTE
M A S X V L R E R R E G I N V
352 CACAGGCTCCCTGTGCTGATGCTGAGCTTGGAGACTCAGCCCCA
E R V F V A D V E L E T Q P P
397 GAGGACAGGTGATGGAGGAGAGAGGCTGGGCTCTCATCTGTGA
G G Q V N E G D R L V L L C S
442 GTTGCTATGGGACAGGAGACATCACTTCTCTTGGTACAAGSS
V A M G T G D E T F L M Y K G
487 GCTGTAGCTTTAAACCTTCAGTCAAGACCCAGGCTCAGTGA
A V G L N L Q S X T Q R S L E
532 GCAGAGTATGAGATTCCTTCAGTGGAGGAGAGTATGCTGAGCAA
A E Y G I P S V R E S D A E U
577 TATTACTGTSTAGCTGAATAATGCTATGGTCCCGAGCCGAGTGG
Y Y C V A E H G Y G E S P E G
622 CTGGTGAACATCACTGTGAGATCCCGGTGTCTCGGCGAATCTC
L U S I T V R I P M G R P T L
667 ATGGTCAAGGCTCCGAGGCGCCAGGCTGCACTGGAGGATGTGCT
H L H A E R A Q A A V E D V L
712 GAGCTTCACTGTGAGGCGCTGAGAGGCTGCTCCAAATCCTGTTC
S L H C E X L R O S Y P I L V
757 TGGTTTTATCAGCGGATATCAACCTGGGGAGCAGGCTCGGCGCC
H F Y H E D I T L G E R S A P
802 TCTGGAGGAGGAGGCTTCTTCAACCTTCTGACTGAGAGAGAT
S S G G A S F M L S I T E E J
847 TCTGAAACTACTCTGTGAGGCGCAACAATGGCTGGGGCGCCAG
S E N Y S C E A N N G L O S Q
892 GCGAGTGAAGGCGTGGAGACTCAACTTCACTGCTCTACTCGGCG
R S E R V D L R F Q V P P G A
937 AGAGGCAATCATCTTACCTCAGGACTCATGAGGSGCTGCTCAGC
R S N H L T S G V I E G L L S
982 ACCCTGGTTCAGGCGCCCGTGGGCTTATTAATTTTGTACTAGGCTC
T L G T R T V A L L E C Y G L
1027 AAAGAAJAAATAGALAGACCTTCAAGCGGATCCACTCAGGAGC
K X I G R R S A R D P L R S
1072 CTTGCGAGGCTCTACCCCAAGAGTTCACTCACTCAACTCACT
L P S F L P O E P T Y L D S O
1117 ACCCCAGGCGAGCTACAGGCTATATATGAJAATGCTGAATGCTGTA
S P D C I D E I V E N V R V V
1162 ARTGGGATGAGGTTTATTCAGTGGGCTACTATAAGCAGGCGGAG
S G D E V Y S L A Y Y N O P S
1207 CAGGAATCAGTACAGGAGGAAAGCTGGGGACACNTATGCAARAC
Q E E V A A E T L E T H N E C
1252 AAGTPTTCTTAGACATCTATTCCAGGCTGAGGAAAGCAAGATC
K V S L D T Y S R L S J A M C
1297 ACAGATCTGACTATGAAGATGCTATGTA 1126
T D V D Y S D A W *
GCT ATGGAAGATT CTCTCTTTG
1351 AAAGCCATCC ATGAGCCCAJ GCTCAGGEE TGAETGTEC TTCADAGATC
1401 CTGGGCAATT AGCTTTCAG 7ATAGCTCTE CTGGATGCEA TTCTCGATGC
1451 CACTATTCTCT TCATCTACTG TGAAGTGAAG TTGGGCGAGC CCTGAGGAAA
1501 CTACCTAGCA GAAGTAATAG ACAGAGGAGT GACAGGACT TTGTATCAG
1551 AACGAGATTC CTGGGCGCTC CTTPGAARAC AGGTATATT CTGGGCTTTP
1601 GTTTACAAGS GSAALALAGA TGGAAATANA GAJAATGCGA TCTGGGCTTC
1651 GAGGACAGT GAAGCTTAGA CCALATGAC TCAGCTTAC TCACTCTCA
1701 GCACTTACA BAGAGAGGTC TGCCATCAT TCAGTCCAGC TCTTPTPTP
1751 GEDCAGACAG CACAGAACTC CAGCCCGGT ACTTACATGG ATCATCGACT
1801 TTCCAGCTAN AATAGATTC TATTTATTTT GAGTCACNTT TACCAAACTA

FIGURA 18E - 2

```

1851 GGACTAAAAC AAGGTTACAT AAAAAGTTAT TGTGACTDCA ETTAAATTTA
1901 CCGAGCTTAT TTTGTATATA TAGGCCAACC CATACCCCAT BCAAATTTAT
1951 GTATCTATTA CAGCCCTTAG AAGCTTTATA AATACAGTGT GTCTCTTTT
2001 ATTCACAAA TTTTGAAT GTTGGTAATA TGGTTGAAA CCGTATCTT
2051 AATATCTTT TTTTAAAT GAGACAGGT CTCCTCTCT CACTCAATCT
2101 GGAATGAGT GGCACATCT TGCTCCTG CAGCCCTGC CTCCTAGCT
2151 CAAGCAACC TCTCAGCTCA GCTGCTGAG TAGCTGGAC TAGAGGACA
2201 TGCCACAAA CTGGCTATT TTTCTCTTA CGTAGAGACA AGATCTCAC
2251 GTTTGGCCA GGTGGGCTC AACTCTCTG GCTCAAGCA TGTATTGAAT
2301 TTT

```