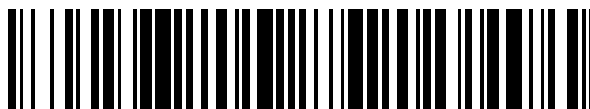


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 102**

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 10182052 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016** **EP 2418212**

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:

24.11.2016

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 2 591 102 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 1q21 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
15 codifican receptores de la superficie celular con homologías con las familias de Receptores de Fc e Inhibidores. 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 1q21, la expresión de *IRTA2* está desregulada. Por lo tanto, *IRTA1* e *IRTA2* son inmunorreceptores novedosos con un papel
20 potencialmente importante en el desarrollo de células B y la linfomagénesis.

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;14) (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 1q21-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 protooncogén *MYC* (Berger y Bernheim, 1985; Kornblau et al., 1991). La hibridación comparativa del genoma (HCG) también ha identificado 1q21-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 1q21-q32 ha sido referida en 20-31% de los casos (Sawyer et al., 1995), la amplificación de la región 1q12-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 1q, asociadas con la multiduplicación de la región adyacente 1q21-22, se encontraron en 23% de los pacientes con cariotipos anormales (Sawyer et al., 1998).

La alta frecuencia de implicación de los reordenamientos estructurales 1q21 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 FCGR11b, 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, citado en virtud del Artículo 54(3) EPC, 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" muestra un solapamiento de 2230 nucleótidos (con un 99,3% de identidad) con la secuencia que codifica la proteína IRTA4 de la presente invención. Además, 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.

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, IRTA4.

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 unos 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 IRTA4, o uno o varios fragmentos de la misma, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las Figuras 18D-1-18D-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 IRTA4 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 IRTA 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 IRTA4 purificada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-2 (SEQ ID NO: 7).

Esta invención proporciona uno o varios anticuerpos dirigidos a un epítipo de una proteína IRTA4 purificada, o uno o varios fragmentos de los mismos, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-2.

Esta invención proporciona un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA4 purificada.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad del anticuerpo dirigido a la proteína IRTA4 eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA4 humana con el fin de evitar el crecimiento de las células cancerosas y un portador farmacéuticamente aceptable.

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 Iq21 en una muestra de un sujeto que comprende:

a) poner en contacto la muestra obtenida del sujeto con un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA4 purificada capaz de unirse específicamente con una proteína IRTA4 humana sobre la superficie celular de una célula cancerosa en condiciones que permiten la unión del anticuerpo con la proteína IRTA 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.

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.

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-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.

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.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo dirigido contra un epítipo de la proteína IRTA4 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 FR4. Fig. 1A) Representación esquemática de los clones λFR4B-5 y λFR4S-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. Sα, región de cambio de IgA; LCR: región de control del locus 3' IgH; B, *Bam*HI; H, *Hind*III; X, *Xho*I.

Figuras 2A-2B. Mapa genómico del locus Iq21 en las proximidades del punto de rotura FR4. Fig. 2A) Mapa de 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). 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 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, SwaI; PC, PaeI; P, Pml; Fig. 2B) Mapa de conexiones genéticas Genethon de Iq21 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 contigios 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: 1873-1881. El gen FcGR1IA está en el límite de la banda cromosómica Iq21-q22.

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.

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.

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 ATATAA 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.

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.

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.

Figuras 7A-7C. t(1;14)(q21;q32) 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, JJN3 y U266, líneas celulares de mieloma; EREB, línea celular linfoblástico 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 Iq21 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 SignallP en <http://www.cbs.dtu.dk/service/SignalP>. 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, glicosilfosfatidil 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/mz), seguido de la retirada de estrógeno durante los momentos indicados. Las flechas indican las posiciones de los ARNm correspondientes. 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; MOLT4 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

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 bajo 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 *FCGR1B*. loci. S, SacI; H, HindIII; S, Sma; P, PstI; Mb, Megabases

Figuras 14A-14D. t(1;14)(q21;q32) en FR4 genera un transcrito de fusión *IRTA1/Cα*. Fig. 14A) Representación esquemática del clon genómico der(14) 1FR4B-5 y del locus *IgCα1* 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 *IRTA1* y *Cα1*, 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. JN3 y U266, líneas celulares de mieloma. Se cargaron dos mg de ARN poliA+ por calle. Fig. 14C) Representación esquemática del ADN de fusión *IRTA1/Cα* 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/cα* (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. 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 linfóide normal. Se tiñeron secciones incluidas en parafina de 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 Linfóide Asociado a Mucosa del 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 de linfomas positivos para CD20 con recaída (Foon K., Cancer J. 5: pág. 273).

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

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, *IRTA*.

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.

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.

En una realización de la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, la proteína IRTA codificada es la proteína IRTA4 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-2 (SEQ ID NO: 7).

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 un aspecto, la molécula de ADN es ADNc que tiene la secuencia de nucleótidos expuesta en la Figura 18A (SEQ ID NO: 8).

En una realización preferida de la molécula de ácido nucleico aislada, la molécula de ácido nucleico codifica la proteína IRTA4 humana.

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

Se describe un vector que comprende cualquiera de las moléculas de ácido nucleico aisladas descritas anteriormente que codifican la proteína IRTA4, incluyendo pero no limitada a las proteínas IRTA4 de mamífero, de las cuales se prefieren la humana y la murina. En un aspecto, el vector es un plásmido.

Se describe 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 IRTA4.

Las moléculas de ácido nucleico aisladas en tales vectores pueden estar unidas operativamente a un promotor de la transcripción de ADN. En otro aspecto 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.

Se describe 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 IRTA4.

En una realización adicional, la proteína IRTA puede ser una proteína de mamífero. En otras realizaciones adicionales, la proteína de mamífero puede ser una proteína IRTA humana o de ratón.

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 IRTA4. 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 describe 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 IRTA4, o fragmento(s) de la misma, que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la Figura 18D-1-18D-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 describen 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 IRTA4 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 IRTA 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 IRTA 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.

- 5 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.
- 10 En una realización, el linfoma de células B es linfoma de células B del Tejido Linfático Asociado a la Mucosa (MALT). En otra realización preferida, el linfoma de células B es linfoma no Hodgkin.

También se describe un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia capaz de hibridar específicamente con una molécula de ARNm que codifica una proteína IRTA4 humana con el fin de evitar la expresión en exceso de la molécula de ARNm.

- 15 En aspectos adicionales de cualquiera de los oligonucleótidos de moléculas de ácido nucleico descritos anteriormente que codifican la proteína IRTA4, 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.

20 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 IRTA4. 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.
- 25 La detección de moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína IRTA4 es útil como prueba de diagnóstico para cualquier proceso de enfermedad en el que los niveles de expresión de la proteína IRTA4 correspondiente están alterados. Las moléculas de sonda de ADN se producen mediante la inserción de una molécula de ADN que codifica la proteína IRTA4 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 IRTA4) 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 IRTA4 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.
- 30
- 35
- 40
- 45

Esta invención proporciona una proteína IRTA4 purificada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-2 (SEQ ID NO: 7). En una realización, la proteína IRTA4 es IRTA4 humana.

- 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.
- 50

Esta invención proporciona uno o varios anticuerpos dirigidos a un epítipo de proteína IRTA4 purificada, o uno o varios fragmentos de los mismos, que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-2.

- 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
- 55

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.

5 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 IRTA4 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
10 Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, Nueva York: 1988)

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
15 ratones inmunizados unos pocos días después del refuerzo final y se prepara una suspensión de células a partir de 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 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
20 radioinmunoanálisis, utilizando el agente inmunizante como antígeno. Los clones positivos se pueden caracterizar 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.
30

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
35 "anticuerpo" incluye anticuerpos quiméricos y anticuerpos completamente sintéticos, y fragmentos de los mismos. 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,
40 peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, fluoresceína o estreptavidina/biotina. Los métodos de marcaje de anticuerpos son bien conocidos en la técnica.

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.

45 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.

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.

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.
55

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 IRTA4 purificada.

5 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
10 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
15 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 IRTA4 eficaz para unirse a las células cancerosas que expresan una proteína IRTA4 con el fin de prevenir el crecimiento de las células cancerosas y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El anticuerpo anti-IRTA puede
20 estar dirigido a un epítipo de una proteína IRTA4. 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
25 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 un aspecto de la composición farmacéutica el oligonucleótido es una
30 molécula de ácido nucleico que codifica una proteína IRTA4.

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
35 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.
40

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.

45 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:

a) poner en contacto la muestra obtenida del sujeto con un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA4 purificada capaz de unirse específicamente con una proteína IRTA4 humana sobre una superficie celular de una célula cancerosa en condiciones que permiten la unión del anticuerpo con la proteína IRTA4 humana sobre la superficie celular de la
50 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.

En una realización del método de diagnóstico descrito anteriormente de neoplasia maligna de células B, la proteína IRTA es IRTA4.

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.

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 IRTA4, que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en las Figuras 18D-1-18D-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.

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.

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 IRTA4 humana.

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.

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 IRTA4 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 IRTA4, 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, polivinilpirrolidina, 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.

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 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.

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.

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.

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 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

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 la translocación 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 juxtaponen 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

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, JJN3 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 ICI) (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., 1996). 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 Quigen). 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

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., 1996). 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 IgH. 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 de bibliotecas genómicas humanas del cromosoma artificial del fago PI (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.

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).

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 3' 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 - S/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 FCGR1 (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.

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 mieloides (datos no mostrados, véase Materiales y Métodos). La expresión fue detectable a niveles muy bajos 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 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 linfóide presente en el bazo y los ganglios linfáticos y, presumiblemente, representada por células B en reposo.

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 linfóide. La señal de hibridación de *IRTA1* fue excluida del centro germinal y la zona de manto de los folículos y se concentró 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 compartimiento de células B funcionalmente distinta que contiene la mayoría de las células B de memoria y las células B monocitoides (de Wolf-Peeters 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.

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 linfóide y no linfóide 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 celulares derivadas de células pre-B, centoblastos 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 *IRTA2c* 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, 12B-4). Dentro del centro germinal, la zona oscura, representada por centoblastos, 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 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*

Para entender las consecuencias de las anomalías Iq21 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 *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 Iq21, 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 Iq21. Esta región se encuentra en el intervalo entre los puntos de rotura de Iq21 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 *FCGR1B* 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 Ca_1 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 Ca_1 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 Ca (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 Ca_1 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 Ca_1 (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 Ca_1 (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/Ca* 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, BL136), 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 <i>IRTA</i> 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	+++

Tipo de tumor	Citogenética	PAC 49A16	Número de copias del locus IRTA por FISH	Expresión de ARNm de <i>IRTA2</i>
CA46	duplq21	duplq21	3	+++
PA682	duplq21	duplq21	3	++
BrglgA	duplq21	duplq21	3	++
BL32	duplq21	duplq21	3	-
BL92	duplq21	duplq21	3	++
BL103	invduplq21	duplq21	3	+
BL104	t(1;3)(q21;p25)	der(1)	2	+
BL136	der(1)(qpterlq21::q21)	der(1)	3	++
Mieloma múltiple				
XG2	der(1) t(1;?)(q21;?) der 19 t(1;19)(q12;?)	dex(1), normal 1 der(19)	3	++++
XG7	der(9) t(1;9)(q12;?) der(19) t(1;19)(q12;?) der(1) t(1;?)(q21;?)x2	der(9) der(19) der(1) x2	4	-

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 lq21. Los resultados muestran que la mayoría (diez de doce) líneas BL con cromosomas lq21 normales carecen esencialmente de expresión de *IRTA2*, coincidiendo con el hecho de que los BL derivan de centoblastos 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 lq21 (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 lq21 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 lq21 normal (Figura 15B).

Estos resultados muestran una fuerte correlación entre la presencia de aberraciones cromosómicas lq21 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

Los esfuerzos descritos en la presente memoria para identificar genes implicados en las aberraciones cromosómicas que afectan a la banda lq21 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.

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 lq21 (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 *FCGR2-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 (FCGR2 murino) debido a su homología con PECAM1 (CAM, familia IRS) (Daeron, 1991; Newman et al., 1990; Stockinger et al., 1990).

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 mostrados). 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-Peters 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/C α ₁, 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/Ca₁ 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 lq21 en MM y BL

La expresión anormal de *IRTA2* es una consecuencia frecuente de las anomalías en lq21. Aunque este gen no se expresa normalmente en centroblastos, las presuntas contrapartes normales de BL (Kuppers et al., 1999), ni en BL con lq21 normal, sus niveles están regulados al alza un promedio de 10 veces en líneas celulares de BL con anomalías en lq21. Esta desregulación parece ser específica para *IRTA2* ya que todos los otros 4 genes de *IRTA* presentes dentro de 300 kb en lq21, o bien no se expresan en BL (*IRTA1*), o bien su patrón de expresión no se corresponde con la presencia de anomalías en lq21 (*IRTA3*, 4, 5, no mostrado). El mecanismo por el cual se produce este 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 lq21 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 lq21, 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

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., 2º, 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.

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;18) 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.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dalla-Favera, R., Bregni, M., Erikson, J., Patterson, D., Gallo, R.C., y Croce, C.M.: The human c-myc onc-gene 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.
- 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.
- 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.
- 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)
- Dubin, G., Socolof, E., Frank, I., Friedman, H. M. (1991). 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.
- 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 largecell 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.

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*, *TDAG51*, and *Tih1*: tissue-specific expression, chromosomal location, and parental imprinting. *Mamm Genome* 10, 1150-1159.

- 5 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.

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.

- 10 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.

Hamilton, M. S., Ball, J., Bromidge, 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.

- 15 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.

Iida, S., Rao, P. H., Butler, M., Corradini, P., Boccadoro, M., Klein, B., Chaganti, R. S., y DallaFavera, R. (1997). Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet* 17, 226-30.

- 20 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.

Jernberg, H., Zech, L., y Nilsson, K. (1987). Cytogenetic studies on human myeloma cell lines. *Int J Cancer* 40, 811-7.

- 25 Juliusson, G., Oscier, D. G., Fitchett, M., Ross, F. M., Stockdill, G., Mackie, M. J., Parker, A. C., Castoldi, G. L., Guneo, 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.

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.

- 30 Kempkes, B., Spitkovsky, 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.

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.

- 35 Kuppers, 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.

- 40 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.

- 45 Monni, O., Joensuu, H., Franssila, K., Klefstrom, J., Alitalo, K., y Knuutila, 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.

- 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.
- 5 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.
- 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.
- 10 Pelicci, P. G., Knowles, D. M. d., Magrath, I., y DallaFavera, 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.
- 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 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.
- 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.
- 40 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.
- 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.
- 45 Stockinger, H., Gadd, S. J., Eher, R., Majdic, O., Schreiber, W., Kasinrerker, 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.
- 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 *BCL2/cyclin D1* gene. *Hum*
- 50

Pathol 26, 999-1004.

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.

- 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.

- 10 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.

Unkeless, J. C., y Jin, J. (1997). Inhibitory receptors, ITIM sequences and phosphatases. *Curr Opin Immunol* 9, 338-43.

- 15 von Heijne, G. (1986). A new method for predicting signal sequence cleavage sites. *Nucleic Acids Res* 14, 4683-90.

Whang-Peng, J., Knutsen, T., Jaffe, E. S., Steinberg, S. M., Raffeld, M., Zhao, W. P., Duffey, P., Condrón, 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.

- 20 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. (1998). Molecular cloning of translocation t(1;14)(q21;q32) defines a novel gene (BCL9) at chromosome 1q21. *Blood* 91, 1873-81.

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.

- 25 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.

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

- 30 El cromosoma 1q21 con frecuencia se ve alterado por translocaciones y duplicaciones 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.
- 35
- 40
- 45

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

- 50 <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

<210> 1

5 <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

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

ES 2 591 102 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
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
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
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
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 2 591 102 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 ctgctggtgc tgggtgtaggc 60
aagtgcctgct ttggcaatct gggctgacct ggcttgtctc ctcagaactc cttctccaac 120
cctggagcag gcttccatgc tgctgtgggc gtccttgctg gcctttgctc cagtctgtgg 180

ES 2 591 102 T3

acaatctgca gctgcacaca aacctgtgat ttccgtccat cctccatgga ccacattctt 240
 caaaggagag agagtgactc tgacttgcaa tggatttcag ttctatgcaa cagagaaaac 300
 aacatggtat catcggcact actggggaga aaagttgacc ctgaccccag gaaacacct 360
 cgaggttcgg gaatctggac tgtacagatg ccaggcccgg ggctcccccac gaagtaaccc 420
 tgtgogcttg ctcttttctt cagactcctt aatcctgcag gcaccatatt ctgtgtttga 480
 aggtgacaca ttggtttctga gatgccacag aagaaggaaa gagaaattga ctgctgtgaa 540
 atatacttgg aatggaaaaca ttctttccat ttctaataaa agctgggac cttctatccc 600
 acaagcaagt tcaaataaca atggcaatta tccatgcatt ggatatggag atgagaatga 660
 tgtattttaga tcaaatttca aaataattaa aattcaagaa ctatttccac atccagagct 720
 gaaagctaca gactctcagc ctacagaggg gaattctgta aacctgagct gtgaaacaca 780
 gcttccctca gagcggtcag acaccccact tcacttcaac ttcttcagag atggcgaggt 840
 catcctgtca gactggagca cgtacccgga actccagctc ccaacogtct ggagagaaaa 900
 ctccaggatcc tattggtgtg gtgctgaaac agtgaggggt aacatccaca agcacagtcc 960
 ctccgtacag atccatgtgc agcggatccc tgtgtctggg gtgctcctgg agaccagcc 1020
 ctccagggggc caggctgttg aaggggagat gctggctcct gtctgctccg tggctgaagg 1080
 cacaggggat accacattct cctggcaccc agaggacatg caggagagtc tggggaggaa 1140
 aactcagcgt tccctgagag cagagctgga gctccctgcc atcagacaga gccatgcagg 1200
 gggatactac tgtacagcag acaacagcta cggccctgtc cagagcatgg tgctgaatgt 1260
 cactgtgaga gagaccccag gcaacagaga tggccttgtc gcccggggag ccactggagg 1320
 gctgctcagt gctcttctcc tggctgtggc cctgctgttt cactgctggc gtcggaggaa 1380
 gtcaggagtt ggtttcttgg gagacgaaac caggctccct cccgctccag gccaggaga 1440
 gtcctcccat tccatctgcc ctgcccagggt ggagcttcag tggttgtatg ttgatgtaca 1500
 ccccaaaaag ggagatttgg tatactctga gatccagact actcagctgg gagaagaaga 1560
 ggaagcta atccccagga cacttctaga ggataaggat gtctcagttg tctactctga 1620
 ggtaaagaca caacaccag ataactcagc tggaaagatc agctctaagg atgaagaaag 1680
 ttaagagaat gaaaagttac gggaaagctc tactcatgtg atttctcct tgtccaaagt 1740
 cccaggccca gtgcagtcct tggggcacct ggaatgatca actcattcca gctttctaat 1800
 tcttctcatg catatgcatt cactcccagg aatactcatt cgtctactct gatgttggga 1860
 tggaatggcc tctgaaagac ttcactaaaa tgaccaggat ccacagttaa gagaagaccc 1920
 tgtagtattt gctgtggggc tgacctaatg cattccctag ggtctgcttt agagaagggg 1980
 gataaagaga gagaaggact gttatgaaaa acagaagcac aaattttggt gaattgggat 2040

ES 2 591 102 T3

```

ttgcagagat gaaaaagact gggtagacctg gatctctgct taatacatct acaaccattg 2100
tctcactgga gactcacttg catcagtttg ttttaactgtg agtggctgca caggcactgt 2160
gcaaacaatg aaaagcccoct tcactttctgc ctgcacagct tacactgtca ggattcagtt 2220
gcagattaaa gaacccatct ggaatgggtt acagagagag gaatttaaaa gaggacatca 2280
gaagagctgg agatgcaagc tctaggctgc gcttccaaaa gcaaatgata attatgttaa 2340
tgtcattagt gacaaagatt tgcaacatta gagaaaagag acacaaatat aaaattaaaa 2400
acttaagtac caactctcca aaactaaatt tgaacttaaa atattagtat aaactcataa 2460
taaactctgc ctttaaataa 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 2 591 102 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 2 591 102 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 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> 4

<211> 5308

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<900> 4

ES 2 591 102 T3

cggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt tttggaattg aggaaacttc	60
tcttttgatc tcagcccttg gtggtccagg tcttcatgct gctgtgggtg atattactgg	120
tcttggtctc tgtcagtgga cagtttgcaa ggacaaccag gccattatt ttctccagc	180
tctccatgga ccacagtctt ccaaggagag agagtgacct tcacttgcaa gggatttcgc	240
tctactcacc acagaaaaca aaatggtacc atcgggtacct tgggaaagaa atactaagag	300
aaaccccaga caatatcctt gagttcagga atctggagag tacagatgcc aggcccagg	360
ctcccccttc agtagccctg tgcacttgga tttttcttca gcttcgctga tcttgcaagc	420
tccactttct gtgtttgaag gagactctgt ggttctgagg tgccgggcaa aggcggaagt	480
aacactgaat aatactatctt acaagaatga taatgtcctg gcattcotta ataaaagaac	540
tgacttccat attcctcatg catgtctcaa ggacaatggt gcatatcgct gtactggata	600
taaggaaagt tgttgccctg tttcttccaa tacagtcaaa atccaagtc aagagccatt	660
tacacgtcca gtgctgagag ccagctcctt ccagcccatc agcgggaacc cagtgcacct	720
gacctgtgag acccagctct ctctagagag gtcagatgtc ccgctccggt tccgcttctt	780
cagagatgac cagaccctgg gattaggctg gagtctctcc ccgaatttcc agattactgc	840
catgtggagt aaagattcag ggttctactg gtgtaaggca gcaacaatgc ctcacagcgt	900
catacttgac agccccgaga tcttggtacc aggtgcagat cctgcacct catcctgtcc	960
tcactctcag cctgaaaag gctctgaatt ttgagggaac caagggtgaca cttcactgtg	1020
aaacccagga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcatgagggt gtccccctga	1080
ggcacaagtc agtccgctgt gaaaggggag catccatcag cttctcactg actacagaga	1140
attcagggaa ctactactgc acagctgaca atggccttgg cgccaagccc agtaaggctg	1200
tgagcctctc agtcaactgtt ccggtgtctc atcctgtcct caacctcagc tctcctgagg	1260
acctgatttt tgaggagacc aagggtgacac ttcactgtga agcccagaga ggttcactcc	1320
ccatcctgta ccagtttcat catgaggatg ctgccctgga gcgtaggctg gccaaactctg	1380
caggaggagt ggccatcagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca	1440
cagctgacaa tggctttggc ccccagcgca gtaaggcggt gagcctctcc atcactgtcc	1500
ctgtgtctca tctgtctctc acctcagct ctgctgaggc cctgactttt gaaggagcca	1560
ctgtgacact tcactgtgaa gtccagagag gttcccaca aatcctatac cagttttatc	1620

ES 2 591 102 T3

atgaggacat gccctgttg agcagctcaa caccctctgt gggaagagtg tccttcagot	1680
tctctctgac tgaaggacat tcaggaatt actactgcac agctgacaat ggcttttggtc	1740
cccagcgcag tgaagtgggtg ggtaagtgtt ggggttcttgc cagtcaccca cccctggctg	1800
agttctctct caccatttc tttaaaaatc tgtttgcact gtccagtttc ctcccctaatt	1860
caacttaatc ccttcttgg ctctctctc aactaactag ctgggggttt ccttactcat	1920
aagtctgtgc tcagccagac cctaaaaaca gctcagtaga ttcccagot tttaccaaatt	1980
gaatttatatt attgtatttt ctctcatttc cttgtatgtt ccaacagtac gccaattttt	2040
cttgatgcac ggagcgtgtc ctactctct actgacattt acatattaac ttagctacaa	2100
gcacagtctt atagataaat attggtcaag accttaaat ctccaaagga tttccaattct	2160
tatggtagat ttggagaaag ctgctgggtg acaaaggggg aaatggotcc ctaggaacca	2220
actctcaaaa cttctggagt ttttatgac ccttggtttc taacctgcta aaatcagtat	2280
cattttattg tattatttta aaaaaactat tgttgaagta tgacatacat tcaagaaacg	2340
tgtgcaaatt gtatgtgtac gatttgggtg ctttttagga gctaagttgc ttctgttttt	2400
acttgaattt ttgtttatag aaactggggg aaagtttact ttcttttcag agaagccaaa	2460
tggtatgata gaaaaatctt gagcctgatg tgtcagacat gcccttagca taacttgttg	2520
agtaaagagg ttatttttaa aatgtgaatg ttctgagact actocaaagt cagagccaaa	2580
tctactagga agcttctaga cttcactcat tctgcattcc attactatct ttttatccat	2640
gttttacttt cttctcatat tcagcagcat ctttaagctc tttattttct gtttcttgac	2700
tgtcaccctt aatgccagta gaatgtaagc ttcatgagaa cagaactgca tccatcttgg	2760
tcttcacaac atccctgtgc ctactcagtg tttggcacac agtaggtcct cagtcaacat	2820
ttgtaattta gtggacagat gatatgacaa gatgataaga ggggatttaa aaaaatcatc	2880
tagcaaagcc caagaggaaa aaaaacaaag ctattttaga aatgaaatac caatttgaag	2940
cagtaagaat agattggata tctttgaaaa ccattaattg aatgaagaac caatttgaga	3000
aaacaatata gaatgcaaag tagaaagata cagaaataaa ggcaaaagt ataatatgga	3060
aatcagacaa tggatttgtc tgtatccagt tatgtggata attaaaatgg agaccctcag	3120
aaaattgaac cgaagagtaa aatgaaactc aaaaatgtag tagaaattgt tgggaagtaa	3180
agaaaacttg aatatgtaga tcagaacata tatgttgatg acgttattga ctttgagggt	3240
aaaaatatat atatgtgct atgattatgg ggaaaaaagc agtcgtctca gaaagaaaaa	3300
catcaagtta gtcttagact ttgcagtgc ctcagtacca aagagttacc acacaaaggg	3360
agagtgggcc ttcaggagat gccgggctgg cctaacagct caggtgctcc taaactccga	3420

ES 2 591 102 T3

cacagagttc ctgctttggg tggatgcatt totcaattgt catcagcctg gtggggctac 3480
tgcagtgtgc tgccaaatgg gacagcacac agcctgtgca catgggacat gtgatgggtc 3540
tccccacggg ggtgcattt cacactcctc caoctgtctc aaactetaag gtccggcactt 3600
gacaccaagg taactttctc cctgctcatg tgtcagtgtc tacctgccca agtaagtggc 3660
tttcatacac caagtccga agttcttccc atoctaacag aagtaacca gcaagtcaag 3720
gccaggagga ccaggggtgc agacagaaca catactggaa cacaggaggt gctcaattac 3780
tatttgactg actgactgaa tgaatgaatg aatgaggaag aaaactgtgg gtaatcaaac 3840
tggcataaaa tccagtgcac tccctaggaa atccgggagg tattctggct tcccaagaaa 3900
caacggaaga gaaggagctt ggatgaagaa actgttcagc aagaagaagg gcttcttcac 3960
acttttatgt gcttgtggat caoctgagga totgtgaaaa tacagatact gattcagtgg 4020
gtctgtgtag agcctgagac tgccattcta acatgttccc aggggatgct gatgctgctg 4080
gccctgggac tgcactgcat gcatgtgaag ccttataggt ctacgacag gcccatggag 4140
agggaatgtg tggctctggc tgcccagggc ccaactcggg tcacacggat cgtgctgctc 4200
cctggccagc ctttggccac agcaccacca gctgctgttg ctgagagagc ttcttctctg 4260
tgacatgttg gctttcatca gccaccctgg gaagcggaaa gtagctgcca ctatctttgt 4320
ttccccacot caggcctcac actttcccat gaaaaggggtg aatgtatata acctgagccc 4380
tctccattca gagttgttct cccatctctg agcaatggga tgttctgttc cgcttttatg 4440
atatocatca catcttatct tgatctttgc tcccagtggg ttgtacagtg atgactttta 4500
agccccacgg cctgaaata aaatccttcc aagggcattg gaagctcact ccacctgaac 4560
catggctttt catgcttcca agtgtcaggg ccttgcccag atagacaggg ctgactctgc 4620
tgccccaaac ttccaaggag gaaaccagac acctgagaca ggagcctgta tgcagcccag 4680
tgcagccttg cagaggacaa ggctggaggc atttgtcctc actacagata tgcaactaaa 4740
atagacgtgg agcaagagaa atgcattccc accgaggccg cttttttagg cctagttaga 4800
agtcaagaag gacagcagca agcataggct caggattaaa gaaaaaaatc tgctcacagt 4860
ctgttctgga ggtcacatca ccaacaaagc tcacgccta tgagttctg agaaggtgga 4920
ggcaccaggc tcaaaagagg aaatttagaa tttctcattg ggagagtaag gtacccccat 4980
cccagaatga taactgcaca gtggcagaac aaactccacc ctaatgtggg tggaccccat 5040
ccagtctgtt gaaggcctga atgtaacaaa agggcttatt ctccotcaag taagggggaa 5100
ctcctgcttt gggctgggac ataagttttt ctgctttcag acgcaaactg aaaaatggct 5160
cttcttgggt cttgagcttg ctggcatatg gactgaaaga aactatgcta ttggatctcc 5220
tggatctcca gcttgcagc tgcagatctt gagatatgtc agcctctaca gtcacaagag 5280
ctaattcatt ctaataaacc aatctttc 5308

ES 2 591 102 T3

<210> 5
 <211> 734
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

5 <400> 5
 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 2 591 102 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 2 591 102 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
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
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
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 2 591 102 T3

Glu Asn Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu
675 680 685

Thr Val Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala
690 695 700

Gly Glu Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu
705 710 715 720

Asn Tyr Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
725 730

<210> 6

<211> 2970

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 6

```

agtgaagggg tttcccatat gaaaaataca gaaagaatta tttgaatact agcaaataca      60
caacttgata tttctagaga acccaggcac agtcttggag acattactcc tgagagactg      120
cagctgatgg aagatgagcc ccaacttcta aaaatgtatc actaccggga ttgagataca      180
aacagcattt aggaaggtct catctgagta gcagcttctt gccctccttc ttggagataa      240
gtcgggcttt tggtagagaca gactttccca accctctgcc cggccgggtgc ccatgcttct      300
gtggtctgctg ctgctgatcc tgactcctgg aagagaacaa tcaggggtgg ccccaaaagc      360
tgtacttctc ctcaatcctc catggtccac agccttcaaa ggagaaaaag tggctctcat      420
atgcagcagc atatcacatt ccttagccca gggagacaca tattggtatc acgatgagaa      480
gttggttgaat ataaacatg acaagatcca aattacagag cctggaaatt accaatgtaa      540
gacccgagga tcttcctca gaattacaga gcttggaat taccaatgta agaccgagg      600
atcctccttc agacatcctg tctttgaagg agacaatgtc attctgagat gtcaggggaa      660
agacaacaaa aacactcctc aaaagggtta ctacaaggat ggaaaacagc ttctaatag      720
ttataattta gagaagatca cagtgaattc agtctccagg gataatagca aatatcattg      780
tactgcttat aggaagtttt acatacttga cattgaagta acttcaaaac cctaaatat      840
ccaagttcaa gagctgtttc tacatcctgt gctgagagcc agctcttcca cggccataga      900

```

ES 2 591 102 T3

ggggagtcoc atgaccctga cctgtgagac ccagctctct ccacagaggc cagatgtcca 960
 gctgcaattc tccctcttca gagatagcca gaccctcgga ttgggctgga gcagggtccc 1020
 cagactocag atccctgcca tgtggactga agactcaggg tcttactggt gtgaggtgga 1080
 gacagtgact cacagcatca aaaaaaggag cctgagatct cagatacgtg tacagagagt 1140
 ccctgtgtct aatgtgaatc tagagatccg gccacccgga gggcagctga ttgaaggaga 1200
 aaatatggtc cttatttgct cagtagccca ggggttcaggg actgtcacat tctcctggca 1260
 caaagaagga agagtaagaa gcctgggtag aaagaccag cgttccctgt tggcagagct 1320
 gcatgttctc accgtgaagg agagtgatgc agggagatac tactgtgcag ctgataacgt 1380
 tcacagcccc atcctcagca cgtggattcg agtcaccgtg agaattccgg tatctcacc 1440
 tgctctcacc ttcagggctc ccagggccca cactgtggtg ggggaectgc tggagcttca 1500
 ctgtgagtc ctagagaggt ctcctccgat cctgtaccga ttttatcatg aggatgtcac 1560
 cctggggaac agctcagccc cctctggagg aggagcctcc tccaacctct ctctgactgc 1620
 agaacattct ggaaactact cctgtgatgc agacaatggc ctgggggccc agcacagtca 1680
 tggagtgagt ctcagggtea cagttccggt gtctcgcccc gtctcacc tcagggctcc 1740
 cggggccccc gctgtggtgg gggacctgct ggagcttcac tgtgagtc cc tgagaggctc 1800
 cttcccgatc ctgtactggt tttatcagca ggatgacacc ttggggaaca tctcgccca 1860
 ctctggagga ggggcatcct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaaactactc 1920
 atgtgaggct gacaatggcc tgggggcccc gcacagtaaa gtggtgacac tcaatgttac 1980
 aggaacttcc aggaacagaa caggccctac cgtcgcgga atcaeggggc tgggtgctcag 2040
 catcctcgtc cttgctgctg ctgctgctct gctgcattac gccagggccc gaaggaaaacc 2100
 aggaggactt tctgccactg gaacatctag tcacagtcct agtgagtgtc aggagccttc 2160
 ctgtccagg ccttcaggga tagacctca agagccact cactctaaac cactagcccc 2220
 aatggagctg gagccaatgt acagcaatgt aaatcctgga gatagcaacc cgatttatcc 2280
 ccagatctgg agcatccagc atacaaaaga aaactcagct aattgtccaa tgatgcatca 2340
 agagcatgag gaacttacag tctctatto agaactgaag aagacacacc cagacgactc 2400
 tgcaggggag gctagcagca gaggcagggc ccatgaagaa gatgatgaag aaaactatga 2460
 gaatgtacca cgtgtattac tggcctcaga ccactagccc cttaccaga gtggcccaca 2520
 ggaaacagcc tgcaccattt tttttctgt tctctccaac cacacatcat ccctctctcc 2580
 agactctgcc tctacagagg ctgggctgca gggatgtga ggctgagcaa aaggtctgca 2640
 aatctccct gtgcctgac tgtgtgttcc ccaggaagag agcaggcagc ctctgagcaa 2700
 gcactgtgtt attttcacag tggagacacg tggcaaggca ggagggccct cagctctag 2760

ES 2 591 102 T3

ggctgtcgaa tagaggagga gagagaaatg gtctagccag ggttacaagg gcacaatcat 2820
gaccatttga tccaagtgtg atcgaaagct gttaatgtgc tctctgtata aacaatttgc 2880
tccaaatatt ttgtttccct tttttgtgtg gctggtagtg gcattgctga tgttttgggtg 2940
tatatgctgt atccttgcta ccatattggg 2970

<210> 7
<211> 508
<212> PRT
5 <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 2 591 102 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 2 591 102 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

tgggtgaccaa gaggacatct cttttcaaat agctggatta ggtcctcatg ctgctgtggt	60
cattgctggt catctttgat gcagtcactg aacaggcaga ttcgctgacc cttgtggcgc	120
cctctttctgt ctgcgaagga gacagcatcg ttctgaaatg ccagggagaa cagaactgga	180
aaattcagaa gatgggttac cataaggata acaaagagtt atctgttttc aaaaaattct	240
cagatttctt tatccaaagt gcagttttta gtgacagtgg taactatttc tgtagtacca	300
aaggacaaact ctttctctgg gataaaaacti caaatatagt aaagataaaa gtccaagagc	360
tctttcaacg tctgtgctg actgccagct ccttcagacc catcgaaggg ggtccagtga	420
gectgaaatg tgagaccggg ctctctccac agagggttga tgttcaactc cagttctgct	480
tcttcagaga aaaccaggtc ctgggggtcag gctggagcag ctctccggag ctccagattt	540
ctgccgtgtg gagggaagac acagggtctt actggtgcaa ggcagaaaac gtgactcaca	600

ES 2 591 102 T3

ggatcagaaa acagagocct caatcccaga ttacgtgca gagaatcccc atctctaattg 660
 taagcttggga gatccggggcc cccggggggac aggtgactga aggacaaaaa ctgatcctgc 720
 tctgctcagt ggctgggggt acaggaaatg tcacattctc ctggtacaga gaggccacag 780
 gaaccagtat gggaaagaaa acccagcgtt cctgtgcagc agagctggag atcccagctg 840
 tgaaagagag tgatgccggc aaatattact gtagagctga caacggccat gtgcctatcc 900
 agagcaaggt ggtgaatatc cctgtgagaa ttccagtgtc tggccctgtc ctccacctca 960
 ggtctcctgg ggcccaggct gcagtggggg acctgctgga gcttcaactgt gaggccctga 1020
 gaggctctcc cccaatcttg taccaatttt atcatgagga tgtcaccctt gggaacagct 1080
 cggcccccctc tggaggaggg gcctccttca acctctcttt gactgcagaa cattctggaa 1140
 actactcctg tgaggccaac aacggcctgg gggcccagtg cagtgaggca gtgccagctc 1200
 ccatctcagg acctgatggc tatagaagag acctcatgac agctggagtt ctctggggac 1260
 tgtttggtgt ccttggtttc actgggtgtg ctttgcctgt gtatgccttg ttccacaaga 1320
 tatcaggaga aagttctgcc actaatgaac ccagaggggc ttccaggcca aatcctcaag 1380
 agttcaccta ttcaagccca accccagaca tggaggagct gcagccagtg tatgtcaatg 1440
 tgggctctgt agatgtggat gtgggtttatt ctccaggtctg gagcatgcag cagccagaaa 1500
 gctcagcaaa catcaggaca cttctggaga acaaggactc ccaagtcata tactcttctg 1560
 tgaagaaatc ataacacttg gaggaatcag aagggaagat caacagcaag gatggggcat 1620
 cattaagact tgctataaaa ccttatgaaa atgcttgagg cttatcacct gccacagcca 1680
 gaacgtgctc caggaggcac ctctgtcat ttttgcctg atgatgtttc ttctccaata 1740
 tcttctttta cctatcaata ttcatgaaac tgctgtaca tccagacact gtgcaaataa 1800
 attatttctg ctaccttctc ttaagcaatc agtgtgtaaa gatttgaggg aagaatgaat 1860
 aagagatata aggtctcacc ttcatctact gtgaagtgat gagaacagga cttgatagtg 1920
 gtgtattaac ttatttatgt gctgctggat acagtttgc taaatatttgt tgagaatttt 1980
 tgcaaatatg ttcatggga atattggcct gaaattttct ttccactgt gtctctgcca 2040
 gaatgtttgt atcaggctga tgcctggctc atagaatgag ttaggcagga gcccttctc 2100
 cttgattttt tggcatagtt tcagcaggat tggtaaccagt tattctttct gcattctgta 2160
 gaattcagct atgaatccat ctggctctagg gcttttgtgt tgggttgtaa gttttttatt 2220
 actaattcaa cttcagcgt tgatattggc ctaggagggg tttctgtctc ttcttggttc 2280
 aatcttggga gattgtgtgt ttccaggaat ttagccgttt cctccagatt ttcttcttta 2340
 tgtgcacga cttgagtgt aacataactt atatgcactg ggaaaccaa aaatctgtgt 2400

ES 2 591 102 T3

gaattgcttt attgcagcat ttgtttttatt ttggtagtct ggaactgaac ctgcaatatc 2460
 accaaagtat gcatatagtt gcaaaaatgt gatttttgac atagtaaata tgagtatttg 2520
 caataaacta tgatattact ttigtaagta tatagaataa aatgtaaata atctataaaa 2580

<210> 9
 <211> 429
 <212> PRT
 5 <213> Homo Sapiens

<400> 9

Met Leu Pro Arg Leu 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 2 591 102 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
 Leu 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

ES 2 591 102 T3

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<900> 10

```

gaggcatctc taggtaccat cctgacctg gtctcatgc tgccaggct gttgctgttg      60
atctgtgctc cactctgtga acctgccag ctgtttttga tagccagccc ctcccatccc    120
acagagggga gccagtgac cctgaactgt aagatgccct ttctacagag ttcagatgcc    180
cagttccagt tctgtttttt cagagacacc cgggccttgg gccaggctg gagcagctcc    240
cccaagctcc agatcgctgc catgtggaaa gaagacacag ggtcactctg gtgcgaggca    300
cagacaatgg cgtccaaagt cttgaggagc aggagatccc agataaatgt gcacagggtc    360
cctgtcgctg atgtgagctt ggagactcag ccccaggag gacagggtgat ggagggagac    420
aggctggctc tcactctgct agttgctatg ggcacaggag acatcacctt cctttggtag    480
aaaggggctg taggttttaa ccttcagtca aagaccagc gttcactgac agcagagtat    540
gagattcctt cagtgagga gagtgatgct gagcaatatt actgtgtagc tgaaaatggc    600
tatgggtcca gccccagtgg gctgggtgag atcaactgtc gaatccgggt gtctcgccca    660
atctcatgc tcagggtccc cagggccag gctgcagtgg aggatgtgct ggagcttcac    720
tgtgaggccc tgagaggctc tctccaatc ctgtactggt tttatcacga ggatatcac    780
ctggggagca ggtcgcccc ctctggagga ggagcctcct tcaacctttc cctgactgaa    840
gaacattctg gaaactactc ctgtgaggcc aacaatggc tgggggcca ggcagtgag    900
gggtgacac tcaacttcac agtgccactc gggggcagaa gcaatcatct tacctcagga    960
gtcattgagg ggctgctcag cacccttggg ccagccaccg tggccttatt attttctac   1020
ggcctcaaaa gaaaaatagg aagacgttca gccagggato cactcaggag ccttccagc   1080
cctctacccc aagagttcac ctacctaac tcacctacc cagggcagct acagcctata   1140
tatgaaaatg tgaatgttgt aagtggggat gaggtttatt cactggcgta ctataaccag   1200
ccggagcagg aatcagtagc agcagaaacc ctggggacac atatggagga caaggtttcc   1260
ttagacatct attccaggct gaggaaagca aacattacag atgtggacta tgaagatgct   1320

```

ES 2 591 102 T3

atgtaagggtt atggaagatt ctgctctttg aaaaccatcc atgaccccaa gcctcaggcc 1380
 tgatatgttc ttccagagatc ctggggcatt agctttccag tatacctctt ctggatgcc 1440
 ttctccatgg cactattcct tcctctactg tgaagtgaag ttggcgccgc cctgaagaaa 1500
 ctacctagga gaactaatag acacaggagt gacagggaact ttgttatcag aaccagattc 1560
 ctgcgggctc ctttgaaaaa aggtcatatt gtgctcttct gtttacaaga ggaaacaaga 1620
 tggaataaaa gaaattggga tcttgggttg gagggacagt gaagcttaga gcacatgaac 1680
 tcaaggtttag tgactctgca ggaattcaca gagagagctg tgcccatcat tcagtccaag 1740
 tgctttctct gccagacag cacagaactc cagccccgt acttacatgg atcatcgagt 1800
 ttccacctaa aatatgattc tatttatttt gagtcaactgt taccaaatta gaactaaaac 1860
 aaagttacat aaaaagttat tgtgaactca ctttaatttt gtgacgtatt ttgtatata 1920
 taggccaacc tataccacat ccaaaattat gtatctatta cagccccag aagctttata 1980
 aatacagtg gtcttctttt attcacaaaa tttttgaaat cgtggtaata tggtttgaaa 2040
 cctgtatctt aattattttt tttttaaatt gagacagggt ctactctgt cactcaatct 2100
 ggaatgcagt ggcacaatct tgccctactg caacgcctgc ctctcaggct caagcaaacc 2160
 tctcacctca gcctgtgag tagctgggac tacaggcaca tgccaccaa cttggccatt 2220
 ttttgtotta cgtagagaca agatttcacc gttttgccca ggctgggtct aaactcctgg 2280
 gctcaagcaa tgtattgaat ttt 2303

<210> 11
 <211> 90
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

5

<400> 11

gggcctgaca gcaacttttc ttctactagt tcctcttaac tttatcctgg taactggcga 60
 gacaacctgt ctttaagtaac tgaagggaaa 90

<210> 12
 <211> 90
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

10

<400> 12

gggcctgaca gcaacttttc ttctactagt tcctcttaac aactgctct gtacggggca 60
 cgtgggcaca ggtgcacact cacactcaca 90

<210> 13
 <211> 90
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

15

<400> 13

ES 2 591 102 T3

tcccaactgac gcatgcagga aggggcaact ccccttaacc acaactgctct gtacggggca 60
cgtgggcaca ggtgcacact cacactcaca 90

<210> 14
<211> 2499
<212> ADN
5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 14
ctcaatcagc tttatgcaga gaagaagctt actgagctca ctgctgggtgc tgggtgtaggc 60
aagtgcctgct ttggcaatct gggctgacct ggcttgtctc ctcagaactc cttctccaac 120
cctggagcag gcttccatgc tgcgtgggga gtccttgcctg gcctttgtctc cagtctgtgg 180
acaatctgca gctgcacaca aacctgtgat ttccgtccat cctccatgga ccacattctt 240
caaaggagag agagtgaactc tgacttgcaa tggatttcag ttctatgcaa cagagaaaac 300
aacatgggtat catcggcact actggggaga aaagttgacc ctgaacccag gaaacaccc 360
cgagggttcgg gaatctggac tgtacagatg ccaggcccg ggctccccc gaagtaaccc 420
tgtgcgcttg ctcttttctt cagactcctt aatcctgcag gcacatatt ctgtgtttga 480
aggtgacaca ttggttctga gatgccacag aagaaggaaa gagaaattga ctgctgtgaa 540
atataacttg aatggaaaca ttctttccat ttctaataaa agctgggata ttcttatccc 600
acaagcaagt tcaaataaca atggcaatta tcgatgcatt ggatatggag atgagaatga 660
tgtattttaga tcaaatttca aaataattaa aattcaagaa ctattttccac atccagagct 720
gaaagctaca gactctcagc ctacagaggg gaattctgta aacctgagct gtgaaacaca 780

ES 2 591 102 T3

gcttctccca gaggggtcag acaccccact tcacttcaac ttcttcagag atggcgaggt 840
 catcctgtca gactggagca cgtaccogga actccagctc ccaaccgtct ggagagaaaa 900
 ctcaggatcc tattggtgtg gtgctgaaac agtgaggggt aacatccaca agcacagtcc 960
 ctgctacag atccatgtgc agcggatccc tgtgtctggg gtgctcctgg agaccagcc 1020
 ctcagggggc caggctgttg aaggggagat gctggtcctt gtctgctccg tggctgaagg 1080
 cacaggggat accacattct cctggcaccg agaggacatg caggagagtc tggggaggaa 1140
 aactcagcgt tccctgagag cagagctgga gctccctgcc atcagacaga gccatgcagg 1200
 gggatactac tgtacagcag acaacagcta cggccctgtc cagagcatgg tgetgaatgt 1260
 cactgtgaga gagaccccag gcaacagaga tggccttgtc gccggggag ccaactggagg 1320
 gctgctcagt gctcttctcc tggctgtggc cctgctgttt cactgctggc gtggaggaa 1380
 gtcaggagtt ggtttcttgg gagaegaaac caggctccct cccgctccag gccaggaga 1440
 gtccctccat tccatctgcc ctgccagggt ggagcttcag tcgttgtatg ttgatgtaca 1500
 cccaaaaag ggagatttgg tatactctga gatccagact actcagctgg gagaagaaga 1560
 ggaagcta atccccagga cacttctaga ggataaggat gtctcagttg tctactctga 1620
 ggtaaagaca caaccccag ataactcagc tggaaagatc agctctaagg atgaagaaag 1680
 ttaagagaat gaaaagttac gggaacgtcc tactcatgtg atttctccct tgtccaaagt 1740
 cccaggccca gtgcagtcct tgcggcacct ggaatgatca actcattcca gttttctaat 1800
 tcttctcatg catatgcatt cactcccagg aatactcatt cgtctactct gatgttggga 1860
 tggaatggcc tctgaaagac ttactaaaa tgaccaggat ccacagttaa gagaagacco 1920
 tgtagtattt gctgtgggcc tgacctaatg cattccctag ggtctgcttt agagaagggg 1980
 gataaagaga gagaaggact gttatgaaaa acagaagcac aaattttggt gaattgggat 2040
 ttgcagagat gaaaaagact gggtgacctg gatctctgct taatacatct acaaccattg 2100
 tctcactgga gactcacttg catcagtttg tttaactgtg agtggctgca caggcactgt 2160
 gcaaacaatg aaaagccctt tcacttctgc ctgcacagct tacactgtca ggattcagtt 2220
 gcagattaaa gaaccatctt ggaatgggtt acagagagag gaatttaaaa gaggacatca 2280
 gaagagctgg agatgcaagc tctaggtctg gcttccaaaa gcaaatgata attatgttaa 2340
 tgtcattagt gacaaagatt tgcaacatta gagaaaagag acacaaatat aaaattaaaa 2400
 acttaagtac caactctcca aaactaaatt tgaacttaaa atattagtat aaactcataa 2460
 taaactctgc ctttaataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2499

<210> 15
 <211> 515
 <212> PRT
 5 <213> Homo Sapiens
 <900> 15

ES 2 591 102 T3

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	
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 2 591 102 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 2 591 102 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 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> 16
<211> 2805
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

5

<400> 16
cgggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt ttggaattg aggaaacttc 60
tcttttgatc tcagcccttg gtggtccagg tcttcatgct gctgtgggtg atattactgg 120
tcttggtcc tgtcagtggc cagtttgcaa ggacaccag gccattatt tctctcagc 180
ctocatggac cacagtcttc caaggagaga gagtgaacct cacttgcaag ggatttcgct 240
tctactcacc acagaaaaca aatggtaacc atcggtacct tgggaaagaa atactaagag 300
aaaccccaga caatatcctt gaggttcagg aatctggaga gtacagatgc caggcccagg 360
gtcccccctc cagtagccct gtgcacttgg atttttcttc agcttcgctg atcctgcaag 420
ctccactttc tgtgtttgaa ggagactctg tggttctgag gtgccgggca aaggcggaag 480
taacactgaa taatactatt tacaagaatg ataatgtcct ggcatcctt aataaaagaa 540
ctgacttcca tattctctcat gcatgtctca aggacaatgg tgcatatgc tgtactggat 600
ataaggaaaag ttgttgccct gttttctcca atacagtcaa aatccaagtc caagagccat 660
ttacacgtcc agtgctgaga gccagctcct tcagcccat cagcgggaac ccagtgaacc 720
tgacctgtga gaccagctc tctctagaga ggtcagatgt cccgctccgg ttccgcttct 780
tcagagatga ccagacctg ggattaggct ggagtctctc ccgaatttc cagattactg 840

ES 2 591 102 T3

ccattgtggag taaagattca gggtttctact ggtgtaaggc agcaacaatg cctcacagcg 900
 tcatatctga cagcccgaga tcttgatac aggtgcagat cctgcatct cactctgtcc 960
 tcaactctcag cctgaaaag gctctgaatt ttgagggaac caaggtgaca cttcactgtg 1020
 aaaccagga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcatgagggt gtcccccctga 1080
 ggcacaagtc agtcgcgtgt gaaaggggag catccatcag cttctcactg actacagaga 1140
 attcagggaa ctactactgc acagctgaca atggccttgg cgccaagccc agtaaggctg 1200
 tgagcctctc agtcactgtt cccgtgtctc atcctgtcct caacctcagc tctcctgagg 1260
 acctgatttt tgaggagacc aaggtgacac ttactgtga agccagaga ggttcaactcc 1320
 ccactctgta ccagtttcat catgaggatg ctgccctgga gcgtaggctg gccaaactctg 1380
 caggaggagt ggccatcagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca 1440
 cagctgacaa tggctttggc cccagcgca gtaaggcggt gacccctctc atcactgtcc 1500
 ctgtgtctca tctgtctctc acctcagct ctgttgaggg cctgactttt gaaggagcca 1560
 ctgtgacact tcaactgtga gtccagagag gtcccccaca aatcctatac cagttttatc 1620
 atgaggacat gccctgtgg agcagctcaa caacctctgt gggaagagtg tccctcagct 1680
 tctctctgac tgaaggacat tcagggaatt actactgcac agctgacaat ggctttggtc 1740
 cccagcgagc tgaagtgggt agcctttttg tcaactgttcc agtgtctctc cccatcctca 1800
 cctcagggt tccagggcc caggctgtgg tgggggacct gctggagctt cactgtgagg 1860
 ccccgagagg ctctcccca atcctgtact ggttttatca tgaggatgtc acctgggga 1920
 gcagctcagc cccctctgga ggagaagctt ctttcaaact ctctctgaat gcagaacatt 1980
 ctggaaacta ctcatgtgag gccacaatg gcctagtggc ccagcacagt gacacaatat 2040
 cactcagtgt tatagttcca gtatctctgc ccatcctcac cttcagggt cccagggccc 2100
 aggtctgtgt gggggacctg ctggagcttc actgtgaggg cctgagaggg tctccccaa 2160
 tctgtactg gttttatcat gaagatgtca cctggggtaa gatctcagcc cctctggag 2220
 gaggggcctc cttcaacctc tctctgacta cagaacattc tggaaatctac tctgtgagg 2280
 cagacaatgg tctggaggcc cagcgagtg agatggtgac actgaaagtt gcaggtgagt 2340
 gggccctgcc caccagcagc acatctgaga actgactgtg cctgttctcc ctgcagctga 2400
 aaatggagcc acagagctcc tcagggtgt ttgcttgtgt ggcacccag cacacttct 2460
 gcctgcagaa cctccctgtg aaagtctcgg atcctttgtg gtatgggtcc aggaatctga 2520
 tgtttccag cagtcttctt gaagatgac aaagcacctc actaaaaatg caaataagac 2580
 ttttttagaa cataaactat attctgaact gaaattatta catgaaaatg aaaccaaaaga 2640

ES 2 591 102 T3

attctgagca tatgtttctc tgccgtagaa aggattaagc tgtttcttgt ccggattctt 2700
 ctctcattga ctctctaagaa gctctactc ttgagtctct ttcattactg gggatgtaaa 2760
 tgttccttac atttccacat taaaaatcct atgttaacga aaaaa 2805

<210> 17
 <211> 759
 <212> PRT
 5 <213> Homo Sapiens

<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 2 591 102 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 2 591 102 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 2 591 102 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
<213> Homo Sapiens

5

<400> 18

cgggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt tttggaattg aggaaacttc	60
tcttttgatc tcagcccttg gtggtccagg tcttcatgct gctgtgggtg atattactgg	120
tcttggctcc tgtcagtga cagtttgcaa ggacaccag gccattatt ttctccagc	180
ctccatggac cacagtcttc caaggagaga gagtgaacct cacttgcaag ggatttcgct	240
tctactcacc acagaaaaca aaatgggtacc atcggtacct tgggaaagaa atactaagag	300
aaaccccaga caatatcctt gaggttcagg aatctggaga gtacagatgc caggcccagg	360
gctccctct cagtagccct gtgcacttgg atttttcttc agcttcgctg atcttgaag	420
ctccactttc tgtgtttgaa ggagactctg tggttctgag gtgccgggca aaggcggaag	480
taacactgaa taatactatt tacaagaatg ataatgtcct ggcattcctt aataaaagaa	540
ctgacttcca tattctcat gcatgtotca aggacaatgg tgcatacgc tgtactggat	600

ES 2 591 102 T3

ataaggaaaag ttgttgccct gttttcttcca atacagtcaa aatccaagtc caagagccat	660
ttacacgtcc agtgctgaga gccagctcct tcagagccat cagcgggaac ccagtgaacc	720
tgacctgtga gacccagctc tctctagaga ggtcagatgt cccgctccgg ttccgcttct	780
tcagagatga ccagaccctg ggattagget ggagtctctc ccgaatttc cagattactg	840
ccatgtggag taaagattca gggttctact ggtgtaaggc agcaacaatg cctcacagcg	900
tcatatctga cagcccgaga tcttgatac aggtgcagat cctgcctct catcctgtcc	960
tcactctcag cctgaaaag gctctgaatt ttgagggaac caaggtgaca cttcactgtg	1020
aaaccagga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcattgaggt gtcccccga	1080
ggcacaagtc agtccgctgt gaaaggggag catccatcag cttctcactg actacagaga	1140
attcagggaa ctactactgc acagctgaca atggccttgg cgcgaagccc agtaaggctg	1200
tgagcctctc agtcaactgt cccgtgtctc atcctgtcct caacctcagc tctcctgagg	1260
acctgatatt tgaggagacc aagggtgacac ttcactgtga agcccagaga ggttcactcc	1320
ccatcctgta ccagtttcat catgaggatg ctgccctgga gcgtaggtcg gccaaactctg	1380
caggaggagt ggccatcagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca	1440
cagctgacaa tggcttttgg cccagcgca gtaaggcggt gagcctctcc atcaactgtcc	1500
ctgtgtctca tctgtctc accctcagct ctgctgaggc cctgactttt gaaggagcca	1560
ctgtgacact tcaactgtga gtccagagag gtcccccaca aatcctatac cagttttata	1620
atgaggacat gccctgttg agcagctcaa caccctctgt ggaagagtg tcttcagct	1680
tctctctgac tgaaggacat tcagggaatt actactgcac agctgacaat ggctttggtc	1740
cccagcgag tgaagtgggt agcctttttg tcaactggtaa gtgtggggt cttgccagtc	1800
acccacccct ggctgagttc tctctcacc attccttta aaatctgttt gcactgtcca	1860
gtttcctccc ctaatcaact taatccctt cttggcttcc tctcaacta actagctggg	1920
gttttcgta ctcataagtc ctggctcagc cagacccta aaacagctca gtagattccc	1980
cagcttttac caaatgaatt tattttattgt atttctcct cattccttgt atgttccaac	2040
agtagccaa tttttcttga tgcacggagc gtgtctact tctctactga catttacata	2100
ttacttagc tacaagcaca gtcttataga taaatatttg tcaagacctt aaattctcca	2160
aaggatttcc aatcttatgg tagatttgga gaaagctgct ggtgaacaaa gggggaaatg	2220
gtccctagg aaccaactcc tcaaaacttct ggagttttta tgatcccttg ttttctaacc	2280
tgctaaaatc agtatcattt tattgtatta ttttaaaaaa actattgttg aagtatgaca	2340
tacattcaag aaacgtgtgc aaattgtatg tgtacgattt ggtgtctttt taggagctaa	2400

ES 2 591 102 T3

gttgcttctg tttttacttg aatctttgtt tatagaaact gggggaaaagt ttactttctt 2460
 tttagagaag ccaaattggt ttagatagaaa atcttgagcc tgatgtgtca gacatgcccc 2520
 tagcataact tgttgagtaa agaggttatt tttaaaatgt gaatgttctg agactactcc 2580
 aaagtcagag ccaaattctac taggaagctt ctagacttca ctcattctgc atcccattac 2640
 tatcttttta tccatgtttt actttcttct catattcagc agcatcttaa gctcttttat 2700
 tttctgtttc ttgactgtca cctttaatgc cagtagaatg taagcttcat gagaacagaa 2760
 ctgcatccat cttggtcttc acaacatccc tgtgctact cagtgtttgg cacacagtag 2820
 gtctcagtc aacatttgta atttagtgga cagatgatat gacaagatga taagagggga 2880
 tttaaaaaaa tcatctagca aagcccaaga ggaaaaaaa caaagctatt ttagaaatga 2940
 aataccaatt tgaagcagta agaataagatt ggatatcttt gaaaaccatt aattgaatga 3000
 agaaccaatt tgagaaaaca atacagaatg caaagtagaa agatacagaa ataaaggcaa 3060
 aagttataat atggaaatca gacaatggat ttgtctgtat ccagttatgt ggataattaa 3120
 aatggagacc ctcagaaaat tgaaccgaag agtaaaatga aactcaaaaa tgtagtagaa 3180
 attgttggga agtaaaagaaa acttgaatat gtagatcaga acatatatgt tgatgacgtt 3240
 attgactttg aggttaaaaa tatatatatg tgcctatgat tatggggaaa aaagcagtcg 3300
 tctcagaaaag aaaaacatca agttagtctt agactttgca gtgcactcag taccaaagag 3360
 agaggaggcc agacttggac ctgcgaggga agaataataa ccgaaaattt tatatcaatt 3420
 caaaaagaca ttgtcaaaaa tacagggtatt caggaaactg agaatgcact aagccttctg 3480
 gaaaaaacac ctaatgacaa aatctagccc aacaagatgt aaatgaatat aaaggactca 3540
 taatgaggaa accgcattat gactggctct caacctggc cgcattattag actcgtcaaa 3600
 gacctttgta aaaggtcaca cattgactcg tcaaagcccc tctccagact aattcaattc 3660
 agaattctac agatggggcc acagaatcag tattttttga cacaacctca agtgagaata 3720
 ttgtgtagac aagattggaa accactgatt tagatataga aacaaaggct aatcaactgt 3780
 gagaattatg gtacacagaat agaaagtaac tattatgaac actgaaaatg taaaaaaaat 3840
 gtaacaaaga aaaatagtta gaggaaggag aggaagtaaa ggaacaatca ttttctcatg 3900
 attattatta tttcagagta aattgtgagt tatttcacaa ttcaaaaaga atggactgtt 3960
 ttaaaaaatt agtaatagat ttcaaaatgt ccattttgta aatcgtttct gaatactttg 4020
 tcaacagtta ctcatcatta atggcttata cttcactaaa attccatgga aaaccaacta 4080
 gtagcctgta ggtcacata ggagagaaca agtgaattct ttgggtggcg caagcataga 4140
 tgttaggact gacaaaaaaa aataataaaa ataaacctgt gcattgatat gatcacaat 4200
 gatcagggaag agaggaaaca gaaactctca tacgccatta ttacaagtgt aaattgggtc 4260

ES 2 591 102 T3

```

aaccttttcg tcttaattga cacattgtaa ttgtatatat ttatggaagc acagtttgat 4320
attttgatat acatacatgg tatataacga tcaaattagg atatttaatg taccatcat 4380
ctcatgcatt tatcatttct ttggaataaa aacattcaaa agccaaaaaa aaaaaaaaaa 4440
aaaaaaaaa 4448

```

```

<210> 19
<211> 592
<212> PRT
5 <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 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

```

ES 2 591 102 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 2 591 102 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

<900> 20

cggtgcagtg tcttgactgt aagatcaagt ccaaacctgt tttggaattg aggaaacttc 60

ES 2 591 102 T3

tcttttgatc tcagcccttg gtggtccagg tcttcatgct gctgtgggtg atattactgg	120
tcttggtcc tgtcagtga cagtttgcaa ggacacccag gccattatt ttctccagc	180
ctccatggac cacagtcttc caaggagaga gagtgaacct cacttgcaag ggatttcgct	240
tctactcacc acagaaaaca aaatggtacc atcggtacct tgggaaagaa atactaagag	300
aaaccccaga caatatcctt gaggttcagg aatctggaga gtacagatgc caggcccagg	360
gctccctct cagtagacct gtgcacttgg atttttcttc agcttcgctg atcctgcaag	420
ctccactttc tgtgtttgaa ggagactctg tggttctgag gtgccgggca aaggcggag	480
taacactgaa taatactatt tacaagaatg ataatgtcct ggcatcctt aataaaagaa	540
ctgaactcca tattctcat gcatgtctca aggacaatgg tgcataatgc tgtactggat	600
ataaggaaaag ttgttgccct gtttcttcca atacagtcaa aatccaagtc caagagccat	660
ttacacgtcc agtgctgaga gccagctcct tcagcccat cagcgggaac ccagtgaacc	720
tgacctgtga gaccagctc tctctagaga ggtcagatgt ccgctccgg ttcgcttct	780
tcagagatga ccagacctg ggattaggct ggagtctctc ccgaatttc cagattactg	840
ccatgtggag taaagattca ggttctact ggtgtaaggc agcaacaatg cctcacagcg	900
tcatatctga cagcccgaga tcttgatac aggtgcagat cctgcctct catcctgtcc	960
tcactctcag cctgaaaag gctctgaatt ttgaggggaa caaggtgaca ctactctgtg	1020
aaacccagga agattctctg cgcactttgt acaggtttta tcatgagggt gtccctctga	1080
ggcacaagtc agtccgctgt gaaaggggag catccatcag cttctcactg actacagaga	1140
attcagggaa ctactactgc acagctgaca atggccttgg cgccaagccc agtaaggctg	1200
tgagcctctc agtcaactgt ccgctgtctc atcctgtcct caacctcagc tctctgagg	1260
acctgatttt tgaggagacc aaggtgacac ttcaactgtga agcccagaga ggttcaactcc	1320
ccatcctgta ccagtttcat catgaggatg ctgccttga gcgtaggctg gccactctg	1380
caggaggagt ggccatcagc ttctctctga ctgcagagca ttcagggaac tactactgca	1440
cagctgacaa tggctttggc cccagcgca gtaaggcgtg gagcctctcc atcaactgtcc	1500
ctgtgtctca tctgtctctc acctcagct ctgctgaggc cctgaacttt gaaggagcca	1560
ctgtgacact tcaactgtgaa gtccagagag gttcccccaca aatcctatac cagttttatc	1620
atgaggacat gccctgtgg agcagctcaa caccctctgt gggaagagtg tccctcagct	1680
tctctctgac tgaaggacat tcagggaatt actactgcac agctgacaat ggcttttggtc	1740
cccagcgag tgaagtgggt agcctttttg tcaactgttcc agtgtctgc cccatcctca	1800
ccctcagggt tcccagggcc caggctgtgg tgggggaacct gctggagctt cactgtgagg	1860

ES 2 591 102 T3

ccccgagagg ctctccccc atcctgtact ggttttatca tgaggatgtc accctgggga 1920
 gcagctcagc cccctctgga ggagaagctt ctttcaacct ctctctgact gcagaacatt 1980
 ctggaaacta ctcatgtgag gccacaatg gcctagtggc ccagcacagt gacacaatat 2040
 cactcagtgt tatagttcca gtatctogtc ccatoctcac cttcagggct ccaggggcc 2100
 aggcgtgtgt gggggacctg ctggagcttc actgtgaggc cctgagaggc tctccccc 2160
 tctgtactg'gttttatcat gaagatgtca cctgggtaa gatctcagcc cctctggag 2220
 gaggggcctc cttcaacctc tctctgacta cagaacattc tggaatctac tctgtgagg 2280
 cagacaatgg tctggaggcc cagcgcagtg agatggtgac actgaaagt gcaattccgg 2340
 tgtctcgccc ggtcctcac ctcagggctc cggggaccca tgctgcggtg ggggacctgc 2400
 tggagcttca ctgtgaggcc ctgagaggct ctccctgat cctgtaccgg ttttttcatt 2460
 aggatgtcac cctaggaaat aggtcgtccc cctctggagg agcgtcotta aacctctctc 2520
 tgaactgcaga gcactctgga aactactcct gtgaggccga caatggcctc ggggccagc 2580
 gcagtgcagc agtgacactt tatatcacag ggctgacgc gaacagaagt ggcccttttg 2640
 ccacaggagt cgcggggggc ctgctcagca tagcaggcct tgctgcgggg gcactgctgc 2700
 tctactgctg gctctcgaga aaagcaggga gaaagcctgc ctctgacccc gccaggagcc 2760
 cttcagaact ggactcccaa gagccacct atcacaatgt accagcctgg gaagagctgc 2820
 aaccagtgt cactaatgca aatcctagag gagaatatgt ggtttactca gaagtaagg 2880
 tcatocaaga gaaaaagaaa catgcagtgg cctctgaccc caggcatctc aggaacaagg 2940
 gttccctat catctactct gaagttaagg tggcgtcaac ccgggttcc ggatccctgt 3000
 tcttggttc ctcagctcct cacagatgag tccacagctc tctccaactg ctgtttcagc 3060
 ctctgcaccc caaagtccc cttgggggag aagcagcatt gaagtgggaa gatttaggct 3120
 gcccagacc atatctactg gcctttgttt cacatgtcct cattctcagt ctgaccagaa 3180
 tgcagggccc tgctggactg tcacctgttt ccagttaaa gcctgactg gcaggttttt 3240
 taatccagt gcaagggtgt cccactocag ggcccagcac atctcctgga ttccttagtg 3300
 ggcttcagct gtggttgctg ttctgagtac tgctctcatc acacccccac agagggggtc 3360
 ttaccacaca aaggagagt gggccttcag gagatgccgg gctggcctaa cagctcaggt 3420
 gctcctaaac tccgacacag agttcctgct ttgggtggat gcatttctca attgtcatca 3480
 gcctggtggg gctactgcag tgtgtgcca aatgggacag cacacagcct gtgcacatgg 3540
 gacatgtgat ggtctcccc acgggggctg catttcacac tctccacct gtctcaaaact 3600
 ctaaggtcgg cacttgacac caaggtaact tctctcctgc tcatgtgtca gtgtctacct 3660

ES 2 591 102 T3

gcccaagtaa gtggctttca tacaccaagt ccgaagttc ttccatcct aacagaagta 3720
 acccagcaag tcaaggccag gaggaccagg ggtgcagaca gaacacatac tggaacacag 3780
 gaggtgctca attactatit gactgactga ctgaatgaat gaatgaatga ggaagaaaac 3840
 tgtgggtaat caaactggca taaaatccag tgcactccct aggaaatccg ggaggtattc 3900
 tggcttccta agaaacaacg gaagagaagg agcttggatg aagaaactgt tcagcaagaa 3960
 gaagggcttc ttcacacttt tatgtgcttg tggatcacct gaggatctgt gaaaatacag 4020
 atactgattc agtgggtctg tgtagagcct gagactgcca ttctaactatg ttcccagggg 4080
 atgctgatgc tgetggccct gggactgcac tgcattgcag tgaagcccta taggtotcag 4140
 cagaggccca tggagagggg atgtgtggct ctggctgcc agggcccaac tcggttcaca 4200
 cggatcgtgc tgetccctgg ccagcctttg gccacagcac caccagctgc tgttgctgag 4260
 agaggttctt ctctgtgaca tgttggttt catcagccac cctgggaagc ggaaagttagc 4320
 tgcactatc tttgtttccc cactcaggc ctccacttt cccatgaaaa gggatgaatgt 4380
 atataacctg agccctctcc attcagagtt gttctcccat ctctgagcaa tgggatgttc 4440
 tgttcgcctt ttatgatata catcacatct tatcttgatc ttgtctcca gtggattgta 4500
 cagtgatgac ttttaagccc caggccctg aaataaaatc cttccaaggc cattggaagc 4560
 tcaactccac tgaaccatgg cttttcatgc ttccaagtgt cagggccttg ccagataga 4620
 cagggtgac tctgtgccc caacctttca aggaggaaac cagacacctg agacaggagc 4680
 ctgtatgcag ccagtgagc ccttgagag gacaaggctg gaggcatttg tcatcactac 4740
 agatatgcaa ctaaaataga cgtggagcaa gagaaatgca ttcccacga ggccgctttt 4800
 ttaggcctag ttgaaagtca agaaggacag cagcaagcat aggtcagga ttaaagaaaa 4860
 aaatctgctc acagtctgtt ctggagggtc catcaccaac aaagctcaag ccctatgcag 4920
 ttctgagaag gtggaggcac caggctcaaa agaggaaatt tagaatttct cattgggaga 4980
 gtaaggtagc cccatccag aatgataact gcacagtggc agaacaact ccacctaat 5040
 gtgggtggac cccatccagt ctgttgaaagg cctgaatgta acaaaagggc ttattcttcc 5100
 tcaagtaagg gggaactcct gctttgggt gggacataag tttttctgct ttccagcgca 5160
 aactgaaaaa tggctcttct tgggtottga gcttgcctggc atatggactg aaagaaacta 5220
 tgetattgga tctcctggat ctccagcttg ctgaactgcag atcttgagat atgtcagcct 5280
 ctacagtcac aagagctaatt tcattctaatt aaaccaatct ttc 5323

<210> 21
 <211> 977
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 21

ES 2 591 102 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 Glu 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 2 591 102 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 2 591 102 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 2 591 102 T3

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 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

ES 2 591 102 T3

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

<211> 88

<212> PRT

5 <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

Gly Asn Arg Glu Gly Pro Gln Tyr
85

<210> 23

<211> 837

<212> ADN

10 <213> Homo Sapiens

<400> 23

ES 2 591 102 T3

ctcaatcagc tttatgcaga gaagaagcct actgagctca ctgctgggtgc tgggttaggc 60
aagtgtgtct ttggcaatct gggctgacct ggcttgtctc ctccagaactc cttctccaac 120
cctggagcag gcttccatgc tgcctgtgggc gtcccttgcctg gcctttgtctc cagtctgtgg 180
acaatctggc tcttgcctctg ttgcagattg gcagatgccg cctccctatg tgggtgtgga 240
cttgccgcag gagaccttg aggaggagac ccccggggcc aacctgtggc ccaccaccat 300
caccttctctc acctctctcc tgcctgagcct gttctatagc acagcactga ccgtgaccag 360
cgtccggggc ccctctggca acaggaggag ccccagctac tgagcgggag ccggcaaggc 420
acagggtggga gccaggagg gggatgagcc cacagtggat gaggtgggct gcagtgtctg 480
gctaagagga gagcaccacc tgcctccact gtggggggac gtgctctctc ggggggacct 540
tcacagacac tgaggacacg cgcaggccca gggtcagggc tgagcttccc tccagtgcag 600
taacgaggat tccgtccagg ctcccatgag caggccaggg ctgagacaga gggcgttggc 660
aaggatgtct ctcttcaggc tgtgacctct ctgtctttgc agggaggaag tgtggaggaa 720
cctcttggag aagccagcta tgcctgccag aactcagccc ttccagacgt caccgacctg 780
cccttactca catgccttcc aggtgcaata aagtggcccc aaggaaaaaa aaaaaaa 837

<210> 24
<211> 90
<212> ADN
5 <213> Homo Sapiens

<400> 24
tccactgac gcatgcagga aggggcacct ccccttaacc aactgctct gtacggggca 60
cgtgggcaca ggtgcacact cacactcaca 90

<210> 25
<211> 89
10 <212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 25
ggcctgacag caacttttct tctactagtt catcttaaca cactgctctg tacggggcac 60
gtgggcacag gtgcacactc aactcaca 89

<210> 26
<211> 89
15 <212> ADN
<213> Homo Sapiens.

<400> 26
ggcctgacag caacttttct tctactagtt catcttaact ttatcctggg aactggcgag 60

20 acaacctgtc ttaagtaact gaagggaaa 89

<210> 27
<211> 77
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

ES 2 591 102 T3

<400> 27

tcccactgac gcaggaagga tcttaagttt atcctggtaa ctggcgagac aacctgtctt 60

aagtaactga agggaaa 77

<210> 28

<211> 200

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 28

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 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

10 <210> 29

<211> 184

<212> PRT

ES 2 591 102 T3

<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

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 Ser 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

5 <210> 30
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 30

ES 2 591 102 T3

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

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 Glu 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 Met 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
<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 2 591 102 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 2 591 102 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 2 591 102 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

ES 2 591 102 T3

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

<212> PRT

5 <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 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

ES 2 591 102 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
<213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(8)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (26)..(26)
 <223> Xaa = I o L

10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = I o L

15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = D o E

20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D o E

25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (10)..(11)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (13)..(14)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (16)..(22)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (24)..(25)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<900> 34

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

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

40

<210> 35
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 35

ES 2 591 102 T3

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

<212> PRT

5 <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

<211> 68

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_NUEVA

<222> (38)..(61)

15 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<900> 37

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 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

Ser Glu Val Lys
65

<210> 38

<211> 65

<212> PRT
 <213> Homo Sapiens

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 5 <222> (38)..(58)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

 <900> 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 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ile Tyr Ser Glu Val
 50 55 60

 Lys
 65

 10 <210> 39
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 15 <223> Motivo de Inhibición basado en Tirosina del Inmunorreceptor
 <220>

 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = S, V, L o I

 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 <222> (4)..(5)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_NUEVA
 30 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = L o V

 <400> 39
 Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
 1 5

 35 <210> 40
 <211> 5321
 <212> ADN
 <213> HOMO SAPIENS

 <400> 40

ES 2 591 102 T3

gtgcagtgtc ctgaotgtaa gatcaagtcc aaacctgttt tggaattgag gaaactttctc	60
ttttgatctc agcccttggt ggtccaggtc ttcattgctgc tgtgggtgat attactggtc	120
ctggctcctg tcagtggaca gtttgcaagg acacccaggc ccattatttt cctccagcct	180
ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgacctca cttgcaaggg atttcgcttc	240
tactcaccac agaaaacaaa atggtaccat cggtaacctg ggaaagaaat actaagagaa	300
accccagaca atatccttga ggttcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccagggc	360
tccctctca gtagccctgt gcacttggat ttttcttcag cttcgctgat cctgcaagct	420
ccactttctg tgtttgaagg agactctgtg gttctgaggt gccgggcaaa ggcggaagta	480
acactgaata atactattta caagaatgat aatgtcctgg cattccttaa taaaagaact	540
gacttcata ttctcatgc atgtctcaag gacaatggtg catatcgctg tactggatat	600
aaggaaagtt gttgccctgt ttcttccaat acagtcaaaa tccaagtcca agagccattt	660
acacgtccag tgctgagagc cagctcttc cagcccatca gcgggaacc agtgacctg	720
acctgtgaga ccagctctc tctagagagg tcagatgtcc cgtccggtt ccgcttcttc	780
agagatgacc agacctggg attaggctgg agtctctccc cgaatttcca gattactgcc	840
atgtggagta aagattcagg gttctactgg tgtaaggcag caacaatgcc tcacagcgtc	900
atatctgaca gcccgagatc ctggatacag gtgcagatcc ctgcatctca tctgtcttc	960
actctcagcc ctgaaaaggc tctgaatttt gagggaaacca aggtgacact tcaactgtgaa	1020
accaggaag attctctgcg cactttgtac aggttttctc atgagggtgt cccctgagg	1080
cacaagtcag tccgctgtga aaggggagca tccatcagct tctcactgac tacagagaat	1140
tcagggaact actactgcac agctgacaat ggccctggcg ccaagcccag taaggctgtg	1200
agcctctcag tcaactgttc cgtgtctcat cctgtctca acctcagctc tctgaggac	1260
ctgatttttg agggagccaa ggtgacactt cactgtgaag ccagagagg ttcactcccc	1320
atcctgtacc agtttcatca tgaggatgct gccctggagc gtaggtcgcc caactctgca	1380
ggaggagtgg ccacagctt ctctctgact gcagagcatt cagggaacta ctactgcaca	1440

ES 2 591 102 T3

getgacaatg gctttggccc ccagcgcagt aaggcgggtga gcctctccat cactgtccct 1500
 gtgtctcact ctgtcctcac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact 1560
 gtgacacttc actgtgaagt ccagagaggt tccccacaaa tctataacca gttttatcat 1620
 gaggacatgc cctgtggag cagctcaaca cctctgtgg gaagagtgtc cttcagcttc 1680
 tctctgactg aaggacattc aggaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttggtccc 1740
 cagcgcagtg aagtgggtgag cctttttgtc actgttccag tgtctcgccc catcctcacc 1800
 ctgagggttc ccagggccca ggctgtgggtg ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc 1860
 ccgagagget ctcccccaat cctgtactgg ttttatcatg aggatgtcac cctggggagc 1920
 agctcagccc cctctggagg agaagcttct ttcaacctct ctctgactgc agaacattct 1980
 ggaaactact catgtgagge caacaatggc ctagtggccc agcacagtga cacaatatca 2040
 ctgagtgtta tagttccagt atctcgccc atcctcacc tccagggtcc cagggccag 2100
 gctgtgggtg gggacctgct ggagcttcac tgtgaggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160
 ctgtactggt tttatcatga agatgtcac ctgggtaaga tctcagcccc ctctggagga 2220
 ggggcctcct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaatctactc ctgtgaggca 2280
 gacaatggtc tggaggccca ggcagtgag atggtgacac tgaaagttgc agttccggtg 2340
 tctcgcccg tctcaccct cagggtccc gggacccatg ctgcggtggg ggaacctgctg 2400
 gagcttcact gtgaggccct gagaggtct cccctgatcc tgtaccggtt ttttcatgag 2460
 gatgtcacc taggaaatag gtctcccc tctggaggag cgtccttaa cctctctctg 2520
 actgcagagc actctgaaa ctactcctgt gaggcgcaca atggcctcgg ggcccagcgc 2580
 agtgagacag tgacacttta tatcacagg ctgaccgcga acagaagtgg cctttttgcc 2640
 acaggagtgc ccgggggctt gctcagcata gcaggccttg ctgcgggggc actgctgctc 2700
 tactgctggc tctcgagaaa agcagggaga aagcctgct ctgacccgc caggagccct 2760
 tcagactcgg actcccaaga gccacctat cacaatgtac cagcctggga agagctgcaa 2820
 ccagtgtaca ctaatgcaa tcttagagga gaaaatgtgg tttactcaga agtacggatc 2880
 atccaagaga aaaagaaaca tgcagtggc tctgaccca ggcattctag gaacaagggt 2940
 tcccctatca tctactctga agttaagggt ggcacaacc cggtttcgg atccctgttc 3000
 ttggcttct cagctcctca cagatgagtc cacaogtctc tccaactgct gtttcagcct 3060
 ctgcaccca aagttccct tgggggagaa gcagcattga agtggaaga tttaggctgc 3120
 ccagaccat atctactggc ctttgtttca catgtcctca ttctcagct gaccagaatg 3180
 cagggcctg ctggactgtc acctgtttcc cagttaaagc cctgactggc aggtttttta 3240

ES 2 591 102 T3

atccagtggc aaggtgctcc cactccaggg cccagcacat ctcttggtatt ccttagtggg 3300
 cttcagctgt ggttgctgtt ctgagtaactg ctctcatcac acccccacag aggggggtctt 3360
 accacacaaa gggagagtgg gccttcagga gatgcggggc tggcctaaca gctcaggtgc 3420
 tcttaaactc cgacacagag ttcttgcttt ggggtggatgc atttctcaat tgtcatcagc 3480
 ctgggtggggc tactgcagtg tgetgccaaa tgggacagca cacagcctgt gcacatggga 3540
 catgtgatgg gtctccccac gggggctgca ttccacactc ctccacctgt ctcaaactct 3600
 aaggtcggca cttgacacca aggttaacttc tctctgctc atgtgtcagt gtctacctgc 3660
 ccaagtaagt ggctttcata caccaagtc cgaagttctt cccatcctaa cagaagtaac 3720
 ccagcaagtc aaggccagga ggaccagggg tgcagacaga acacatactg gaacacagga 3780
 ggtgctcaat tactatttga ctgactgact gaatgaatga atgaatgagg aagaaaaactg 3840
 tgggtaatca aactggcata aaatccagtg cactccctag gaaatccggg aggtattctg 3900
 gcttccctaag aaacaacgga agagaaggag cttggatgaa gaaactgttc agcaagaaga 3960
 agggcttctt cacactttta tgtgcttgtg gatcacctga ggatctgtga aaatacagat 4020
 actgattcag tgggtctgtg tagagcctga gactgccatt ctaacatgtt cccaggggat 4080
 gctgatgctg ctggccctgg gactgcactg catgcatgtg aagccctata ggtctcagca 4140
 gagggccatg gagaggggaat gtgtggctct ggctgccag ggcccaactc ggttcacacg 4200
 gatcgtgctg ctccctggcc agcctttggc cacagcacca ccagctgctg ttgctgagag 4260
 agcttcttct ctgtgacatg ttggctttca tcagccccc tgggaagcgg aaagtagctg 4320
 ccactatctt tgtttcccca cctcaggcct cacactttcc catgaaaagg gtgaatgtat 4380
 ataacctgag cctctccat tcagagttgt tctcccatct ctgagcaatg ggatgttctg 4440
 ttccgctttt atgatatcca tcacatctta tottgatctt tgctccagt ggattgtaca 4500
 gtgatgactt ttaagcccca cggccctgaa ataaaatcct tccaagggca ttggaagctc 4560
 actccacctg aacctggct tttcatgctt ccaagtgtca gggccttgc cagatagaca 4620
 gggctgactc tgctgcccc acctttcaag gaggaaacca gacacctgag acaggagcct 4680
 gtatgcagcc cagtgcagcc ttgcagagga caaggctgga ggcatttgc atcactacag 4740
 atatgcaact aaaatagacg tggagcaaga gaaatgcatt cccaccgagg ccgctttttt 4800
 aggcctagtt gaaagtcaag aaggacagca gcaagcatag gctcaggatt aaagaaaaaa 4860
 atctgctcac agtctgttct ggaggtcaca tcaccaacaa agctcadgcc ctatgcagtt 4920
 ctgagaaggt ggaggacca ggtcaaaaag aggaaattta gaatttctca ttgggagagt 4980
 aaggtacccc catcccagaa tgataactgc acagtggcag aacaaaactc accctaattgt 5040
 ggggtggacc catccagtct gttgaaggcc tgaatgtaac aaaagggtt attcttctc 5100

ES 2 591 102 T3

aagtaagggg gaactcctgc ttggggctgg gacataagtt tttctgcttt cagacgcaaa 5160
 ctgaaaaatg gctcttcttg ggtcttgagc ttgctggcat atggactgaa agaaactatg 5220
 ctattggatc tcttgatct ccagcttgct gactgcagat cttgagatat gtcagcctct 5280
 acagtcacaa gagctaattc attctaataa accaatcttt c 5321

<210> 41
 <211> 977
 <212> PRT
 <213> HOMO SAPIENS

5

<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 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

ES 2 591 102 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 2 591 102 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 2 591 102 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 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 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 2 591 102 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 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> 42
<211> 16
<212> ADN
5 <213> HOMO SAPIENS

<400> 42
ggcacctccc cttaac 16

<210> 43
<211> 2797
10 <212> ADN
<213> HOMO SAPIENS

<400> 43

gtgcagtgtc ctgactgtaa gatcaagtcc aaacctgttt tggaattgag gaaacttctc 60

ttttgatctc agcccttggt ggtccaggtc ttcattgtgc tgtgggtgat attactggtc 120

ES 2 591 102 T3

ctggctcctg tcagtggaca gtttgcaagg acaccagggc ccattatattt cctccagcct	180
ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgacctca cttgcaaggg atttcgcttc	240
tactcaccac agaaaacaaa atggtaccat cggtaacctg ggaaagaaat actaagagaa	300
accccagaca atatccttga ggttcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccagggc	360
tccccctcca gtagccctgt gcacttggat tttcttccag cttcgctgat cctgcaagct	420
ccactttctg tgtttgaagg agactctgtg gttctgaggt gccgggcaaa ggcggaagta	480
acactgaata atactattta caagaatgat aatgtcctgg cattccttaa taaaagaact	540
gacttcata ttctcatgc atgtctcaag gacaatgggt catatcgctg tactggatat	600
aaggaaagtt gttgcctgt ttttccaat acagtcaaaa tccaagtcca agagccattt	660
acacgtccag tgctgagagc cagctccttc cagcccatca gccggaaccc agtgacctg	720
acctgtgaga ccagctctc tctagagagg tcagatgtcc cgtccgggt ccgcttcttc	780
agagatgacc agacctggg attaggctgg agtctctccc cgaatttcca gattactgcc	840
atgtggagta aagattcagg gttctactgg tgtaaggcag caacaatgcc tcacagcgtc	900
atatctgaca gcccgagatc ctggatacag gtgcagatcc ctgcatctca tctgtcttc	960
actctcagcc ctgaaaaggc tctgaatttt gagggaaacca aggtgacact tcaactgtgaa	1020
acccaggaag attctctgag cactttgtac aggttttata atgaggggtg cccctgagg	1080
cacaagtcag tccgctgtga aaggggagca tccatcagct tctcactgac tacagagaat	1140
tcagggaact actactgcac agctgacaat ggccctggcg ccaagcccag taaggctgtg	1200
agcctctcag tcaactgttc cgtgtctcat cctgtctcca acctcagctc tctgaggac	1260
ctgatttttg agggagccaa ggtgacactt cactgtgaag cccagagagg ttcaactccc	1320
atcctgtacc agtttcatca tgaggatgct gccctggagc gtaggtcggc caactctgca	1380
ggaggagtgg ccatcagctt ctctctgact gcagagcatt cagggaacta ctactgcaca	1440
gctgacaatg gctttggccc ccagcgcagt aaggcgggtg gcctctccat cactgtccct	1500
gtgtctcatc ctgtctcac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact	1560
gtgacacttc actgtgaagt ccagagaggt tccccacaaa tctataacca gttttatcat	1620
gaggacatgc cctgtggag cagctcaaca cctctgtgtg gaagagtgtc cttcagcttc	1680
tctctgactg aaggacattc aggggaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttggctcc	1740
cagcgcagtg aagtgggtgag cttttttgtc actgttccag tgtctcgccc catctcacc	1800
ctcaggggtc ccagggccca ggtgtgtgtg ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc	1860
ccgagaggct ccccccaat cctgtactgg ttttatcatg aggatgtcac cctggggagc	1920

ES 2 591 102 T3

```

agctcagccc cctctggagg agaagcttct ttcaacctct ctctgactgc agaacattct 1980
ggaaactact catgtgaggg caacaatggc ctagtggccc agcacagtga cacaatatca 2040
ctcagtggtta tagttccagt atctcgctcc atctcactct tcagggctcc cagggcccag 2100
gctgtgggtgg gggacctgct ggagcttcac tgtgaggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160
ctgtactgggt tttatcatga agatgtcacc ctgggtaaga tctcagcccc ctctggagga 2220
ggggcctcct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaatctactc ctgtgaggca 2280
gacaatggtc tggaggccca ggcagtgag atggtgacac tgaaagttgc aggtgagtgg 2340
gccttgccca ccagcagcac atctgagaac tgactgtgcc tgttctcct gcagctgaaa 2400
atggagccac agagctctc agggctgttt gcttgtgtgg catcccagca cacttctctc 2460
ctgcagaacc tccctgtgaa agtctcggt cctttgtggt atggttccag gaatctgatg 2520
tttcccagca gtcttcttga agatgatcaa agcacctcac taaaaatgca aataagactt 2580
ttttagaaca taaactatat tctgaactga aattattaca tgaaaatgaa accaaagaat 2640
tctgagcata tgtttctctg ccgtagaaaag gattaagctg tttcttctcc ggattcttct 2700
ctcattgact tctaagaagc ctctactctt gagtctcttt cattactggg gatgtaaagt 2760
ttccttacat ttccacatta aaaatcctat gtttaacg 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 2 591 102 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 2 591 102 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 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

ES 2 591 102 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 IRT4 humana, en donde la secuencia de aminoácidos de la proteína IRTA4 humana se expone en la Figura 18D1-18D2.
- 5 2. Un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA4 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 IRTA4 humana se expone en la Figura 18D1-18D2.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer de células B.
- 10 4. Un anticuerpo dirigido a una proteína IRTA4 humana, eficaz para unirse a células cancerosas que expresan una proteína IRTA4 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 IRTA4 humana se expone en la Figura 18D1-18D2.
5. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo se une específicamente al dominio extracelular de una proteína IRTA4 humana.
- 15 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.
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 IRTA4 humana y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 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 linfático 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.
13. La composición de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal humanizado.
14. Una proteína IRTA4 humana que comprende aminoácidos, cuya secuencia se expone en la Figura 18D1-18D2.
- 30 15. Un método de diagnóstico de neoplasia maligna de células B que comprende un reordenamiento cromosómico 1q21 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 en la muestra.
- 35

FIGURA 1

FIG. 1A

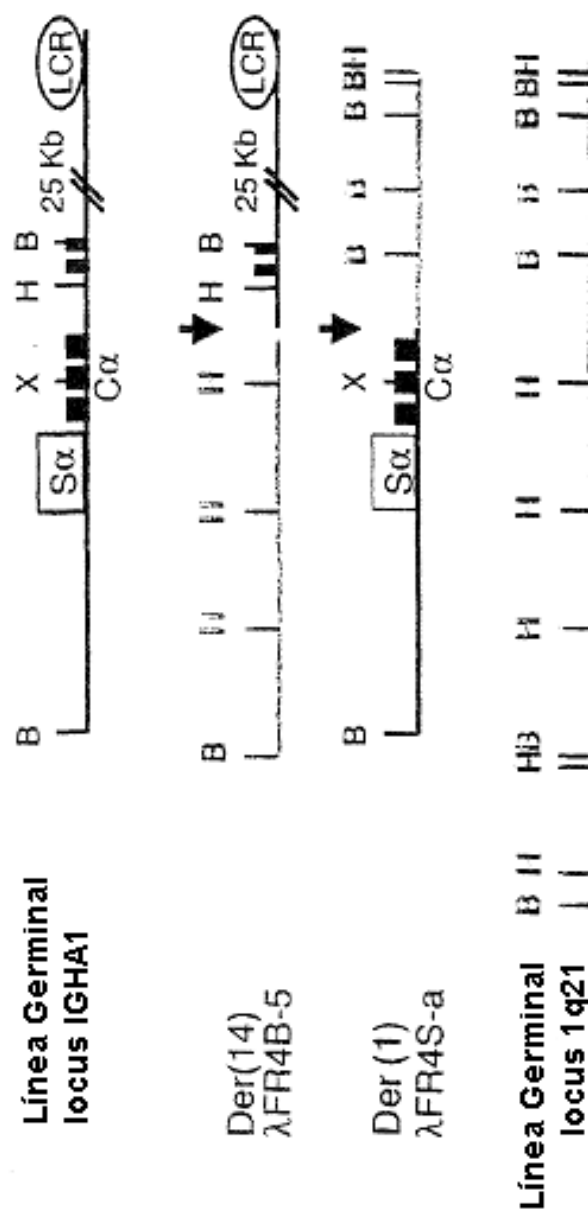


FIG. 1B

Chr 1 GGGCCTGACAGCAACCTTTCTCTACTAGTTTCATCTTAACTTTATCTGTTAACTGGGGAGACAACTGTCTTAACTGAAUGGAA
 der14 GGGCCTGACAGCAACCTTTCTCTACTAGTTTCATCTTAACTTTAACTGTTAACTGGGGAGACAACTGTCTTAACTGAAUGGAA
 Chr 14 TCCCACTGACGCATGCAAGGAGGGGACCTCCCTTAAACCACTGCTCTGTACGGGGACAGTGGGCACAGGTGCACACTTCACACTCACA

FIGURA 2B

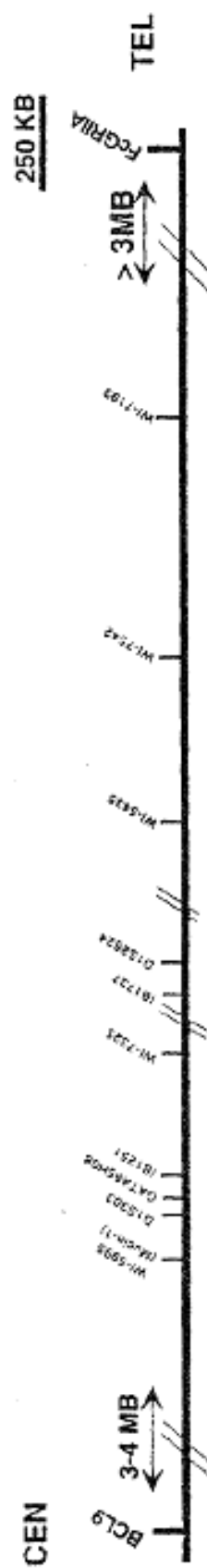


FIGURA 3

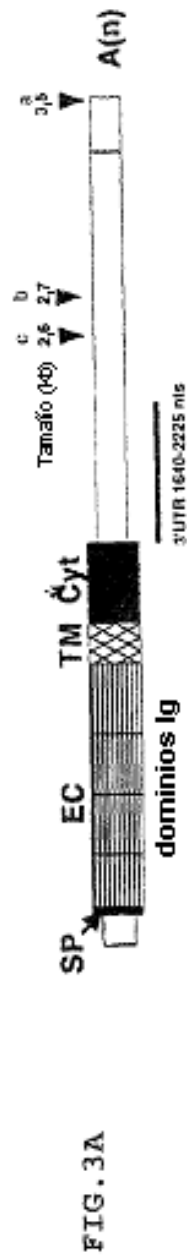


FIG. 3B

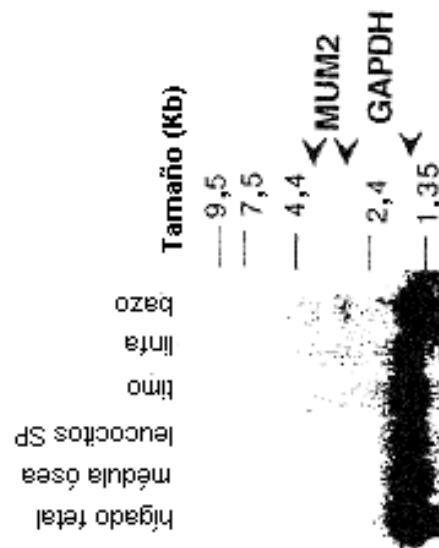


FIG. 3C

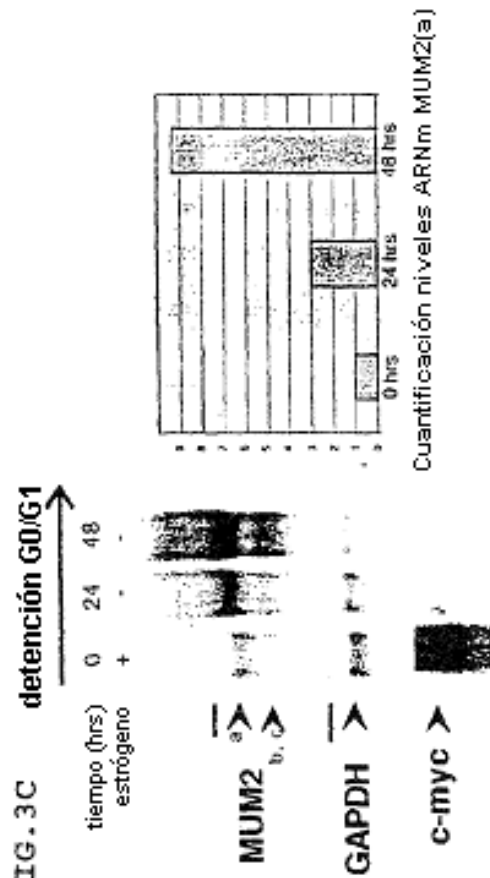


FIGURA 4

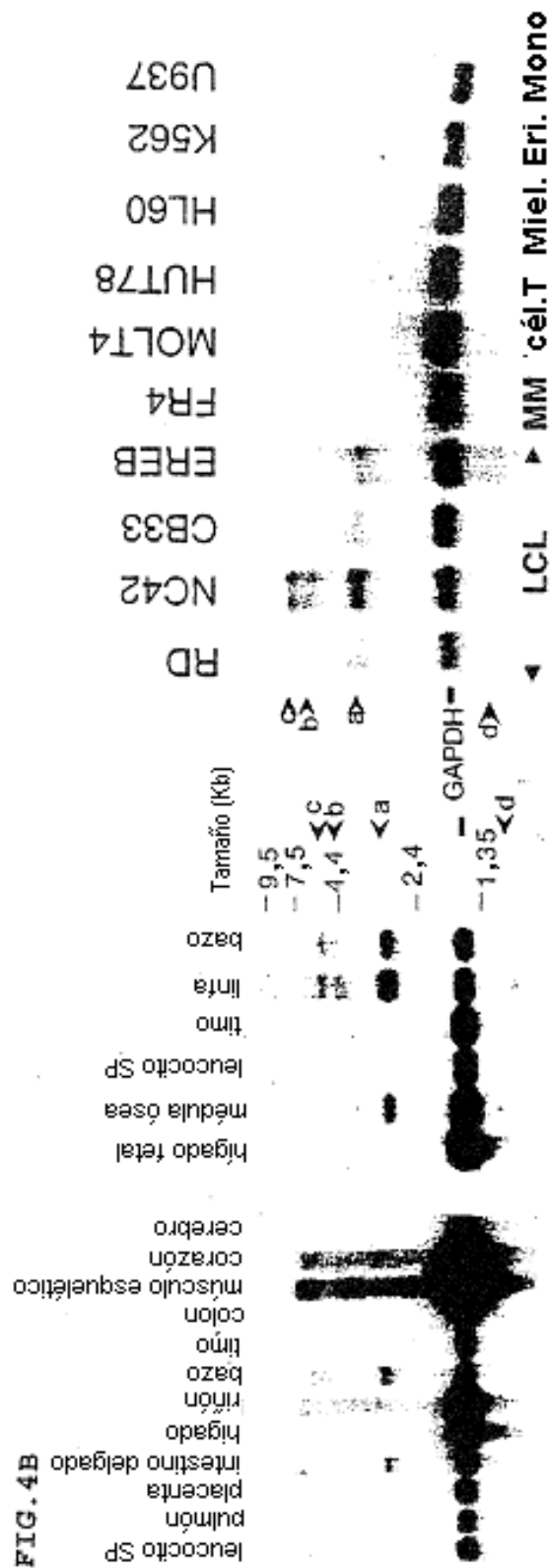
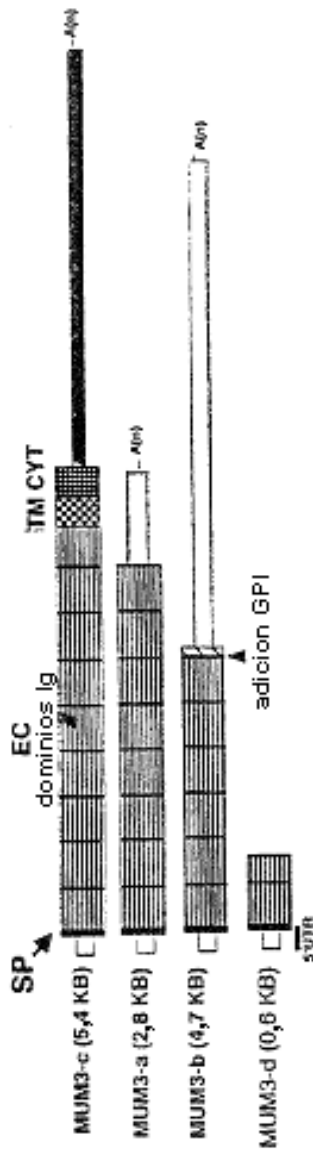


FIGURA 5

1 CTCACATCAGCTTTATGCGAGAGAAGAAGCTTACTGAGCTCACTGCTGGTGGTGGTGTAGGCAAGTCTGCTTTGGCAA
 M L L W A S
 78 TCTGGGCTGACCTGGCTTGTCTCTCAGAACTCTTCTCCAACCTCGAGCAGGCTTCCATGCTGCTGGGCGTCC
 L L A F A P V C Q S A A A H K P V I S V H P P W T 12
 155 TTGCTGGCCTTTGCTCCAGTCTGTGGACAACTGCGAGCTGCACACAAACCTGTGATTTCGGTCCATCCTCCATGGAC
 T F F K G E R V T L T C N G F Q F Y A T E K T T W Y 58
 212 CACATTCTTCAAAGGAGAGAGAGTGACTCTGACTTGCAATGGATTTCAGTTCTATGCAACAGAGAAAAACAACATGGT
 H R H Y W G E K L T L T P G N T L E V R E S G L Y 93
 309 ATCATCGGCACTACTGGGAGAAAAAGTTGACCCCTGACCCCGAGGAAACCCCTCGAGGTTCCGGGAATCTGGAGCTGAC
 R C Q A R G S P R S N P V R L L F S S D S L I L Q A 109
 386 AGATCCAGGCGCCCGGGCTCCCAAGTAACCCCTGTGGCTTGGCTCTTTTCTTCAGACTCCTTAATCCTGCAGGC
 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 ACCATATCTGTGTTTGAAGGTGACACATGTTCTGAGATGCCACAGAAGAAGGAAAGAGAAATGACTGCTGTGA
 Y T W N G N I L S I S N K S W D L L I P Q A S S N 160
 540 AATATACTTGAATGGAACATTCTTTCCATTCTAATAAAGCTGGGATCTTCTTATCCCAAGCAAGTTCAAAT
 N N G N Y R C I G Y G D E N D V F R S N F K I I K I 186
 617 AACCAATGGCAATTATCGATGCATTGGATATGGAGATGAGAATGATGATTATAGATCAAATTCAAATATTAATAAT
 Q E L F P H P E L K A T D S Q P T E G N S V N L S C 212
 694 TCAAGAACTATTTCCACATCCAGAGCTGAAAGCTACAGACTCTCAGCCTACAGAGGGGAATCTGTAAACCTGAGCT
 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 GTGAAACACAGCTTCTCCAGAGCGGTGAGACACCCCACTTCACTTCACTTCTTCAGAGATGGCGAGGTGATCCTG
 S D W S T Y P E L Q L P T V W R E N S G S Y W C G A 263
 848 TCAGACTGGAGCAGTACCCGGAACCTCCAGCTCCCAACCCCTCTGGAGAGAAACTCAGGATCCTATTGGTGTGGTGC
 E T V R G N I H K H S P S L Q I H V Q R I P V S G V 289
 925 TGAACAGCTGAGGGGTAACATCCACAAGCACAGTCCCTCGCTACAGATCCATGTGCAGCGGATCCCTGTGTCTGGGG
 L L E T Q P S G G Q A V E G E M L V L V C S V A E 314
 1002 TGCTCCTGGAGACCCAGCCCTCAGGGGGCCAGGCTGTTGAAGGGGAGATGCTGGTCTTGTCTGCTCCGCTGGCTGAA
 G T G D T T F S W H R E D M Q E S L G R K T Q R S L 340
 1079 GGCACAGGGGATACACATTCTCTGSCACCGAGAGGACATGCGAGAGAGTCTGGGAGGAAAACTCAGCCTTCCCT
 R A E L E L P A I R Q S H A G G Y Y C T A D N S Y G 366
 1156 GAGAGCAGAGCTGGAGCTCCCTGCCATCAGACAGAGCCATGCGAGGGGATACTACTGTACAGCAGACAACAGCTACG
 P V Q S M V L N V T V R E T P G N R D G L V A A G 391
 1233 GCCCTGTCCAGAGCATGGTGTGAATCTCACTGTGAGAGAGACCCAGGCACAGAGATGGCCTTGTGCGCCGGGA
 A T G G L L S A L L L A V A L L F H C W R R R K S G 417
 1310 GCCACTGGAGGGCTGCTCAGTGTCTTCTCTGGCTGTGGCCCTGCTGTTCACTGCTGGGCTCGGAGGGAAGTCAGG
 V G F L G D E T R L P P A P G P G E S S H S I C P A 443
 1387 AGTTGGTTTCTTGGGAGACGAAACAGGCTCCCTCCCGCTCCAGGCCAGGAGAGTCCCTCCATTCATCTGCCCCG
 Q V E L Q S L Y V D V H P K K G D L V Y S E I Q T 468
 1464 CCCAGGTGGAGCTTCACTGCTGTATGTTGATGTACACCCCAAAAGGGAGATTGGTATACCTCTGAGATCCAGACT
 T Q L G E E E E A N T S R T L L E D K D V S V V Y S 494
 1541 ACTCAGCTGGGAGAAGAGGAAGCTAATACCTCCAGGACACTTCTAGAGGATAAGGATGTCTCAGTTGTCTACTC
 E V N T Q H P D N S A G K I S S K D E E S * 515
 1618 TGAGGTAAAGACACAACACCAGATAACTCAGCTGGAAGATCAGCTCTAAGGATGAAGAAAGTTAAGAGAAATGAAA
 1695 AGTTACGGGAACGCTCTACTCATGTGATTCTCCCTTGTCCAAAGTCCAGGCCAGTGCAGTCTTCCGGCACCTG
 1772 GAATGATCAACTCATTCAGCTTTCTAATCTTCTCATGCATATGCATTCACTCCAGGAATACTCATTCGTCTACT
 1849 CTGATGTTGGGATGGAATGSCCTCTGAAAGACTTCACTAAAAATGACCAGGATCCACAGTTAAGAGAAGACCTGTAG
 1926 TATTGCTGTGGGCTGACCTAATGCATTCCCTAGGGTCTGCTTTAGAGAAGGGGATAAAGAGAGAGAAGGACTGT
 2003 TATGAAAAACAGAACCAAAATTTGGTGAATTGGGATTTGCAGAGATGAAAAAGACTGGGTGACCTGGATCTCTGC
 2080 TTAATACATCTACAACCATTTGTCTCACTGGAGACTCACTTGCATCAGTTTGTTTAACTGTGAGTGGCTGCACAGGCA
 2157 CTGTGCAAAACAATGAAAAGCCCTTCACTTCTGCTGACAGCTTACACTGTGAGGATTCAGTTGCGAGATTAAAGAA
 2234 CCCATCTGGAATGGTTTACAGAGAGAGGAATTTAAAGAGGACATCAGAAGAGCTGGAGATGCAAGCTCTAGGCTGC
 2311 GCTTCCAAAAGCAAAATGATAATTATGTTAATGTCAATTAGTGACAAAGATTGCAACATTAGAGAAAAGAGACAAAA
 2388 TATAAAATTAANAATTAAGTACCAACTCTCCAAACTTAAATTTGAACTTAAATATTAGTATAAATCATATAAA
 2465 CTCTGCCTTTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURA 6c-1

1 CGGTGCAGTGTCTGACTGTAAAGATCAAGTCCAAAGCTGTTTGGAAATGAGGAACTTCTCTTTGATCTCAGCCCTTG
M L L W V I L L V L A P V S C Q F A R T P R 23
81 GTGGTCCAGGTCTTTCATGCTGTGGGTGATATTTACTGGTCTGGCTCTCTCAGTGGACAGTTTGCAGGACACCCAG
P I I F L O P P M T T V F Q G E R V T L T C K G F F 49
161 GGGCATTTATTTCTCCAGCTCCATGGACACAGTCTTCCAAGGAGAGAGAGTGGCCCTCACTTGCAGGGATTTGGCT
Y S P Q K T X W Y H R Y L G K E I L R E T P D N I L 75
241 TCTACTCACCACAGAAAAAATGGTACCATCGGTACCTTGGGAAAGAAATACTAAGAGAAACCCAGACCAATATCGTT
E V O E S G E Y R C Q A Q G S P L S S P V H L D F S S 102
321 GAGGTCCAGGAATCTGGAGAGTACAGATCCAGGCGCCAGGGCTCCCTCTCAGTAGCCCTGTGCACCTTGGATTTTCTTC
A S L I L Q A P L S V F E G D S V V L R C R A K A E V 129
401 AGCTTCGCTGATCTGCAAGCTCCACTTCTCTGTGTTGAAGGAGACTCTGTGGTTCTGAGGTGCCGGGCAAGGCGGSAAG
T L N N T I Y K N D N V L A P L N K R T D F H E P H 155
481 TAACACTGAATAACTATTTACAAGATGATAATGTCTGGCATTCTTTAATAAAGAACTGACTTCCATATTTCTCAT
A C L K D N G A Y R C T G Y K E S C C P V S S N T V K 182
561 GCATGTCTCAAGGACAATGGTGCATATCGCTGTACTGTATATAAGGAAAGTTGTGGCTGTCTTCTGCAATACAGTCAA
I Q V Q E P F T R P V L R A S S F Q P I S G N P V T L 209
641 AATCCAGCTCAAGAGCCATTTACAGCTCCAGTGTGAGAGCCAGCTCTTCCAGGCCATCAGCGGGAAGCATCATCAG
T C E T Q L S L E R S D V P L R F R F R D D Q T L 235
721 TGACCTGTGAGAGCCAGCTCTCTAGAGAGGTGAGATGTCCCGCTCCGCTTCCGCTTCTTCAGAGATGACAGCCCTTG
G L G W S L S P N F Q I T A N W S K D S C F Y M K A 262
801 GGATTAGGCTGGAGTCTCTCCCGAATTTCCAGATTTACTGCCATGTGGAGTAAGAGATTCAGGGTCTTACTGTGTGAAGGC
A T M P H S V I S D S P R S W I Q V Q I P A S H P V L 289
881 AGCAACAATGCTTCACAGGCTCATATCTGACAGGCCAGATGCTGATACAGGTGACAGTCCCTGCATCTCATCTGTCTC
T L S P E K A L N F E G T K V T L H C E T Q E D S L 315
961 TCACCTCTCAGGCTGAAAGGCTCTGAATTTGAGGGAACCAAGGTGACACTTCACTGTGAAACCCAGGAAGATCTCTGT
R T L Y R E Y H E G U P L R H K S V R C E R G A S I S 342
1041 CGCCTTTGTACAGGTTTATCATGAGGCTGTCCCGCTGAGGCAAGTCAAGTCCCGCTGTGAAAGGAGGAGCATCATCAG
F S L T T E N S G N Y Y C T A D N G L G A K P S K A V 369
1121 CTTCTCACTGACTACAGAGATTCAGGGAATCTACTGACAGCTGACAATGGGCTTGGGGCCAGCCAGTAAGGCTG
S L S V T V P V S H P V L N L S S P E D L I F E G A 395
1201 TGAGGCTCTCAGTCACTGTTCGGGTGTCTCATCTGTCTGCAAGCTCAGCTCTCTGAGGACCTGATTTTGAAGGAGCC
K V T L H C E A Q R G S L P I L Y Q F H K E D A A L E 422
1281 AAGGTGACACTTCACTGTGAAGGCCAGAGAGGTCACTCCCGATCTGTACCAGTTTCATCATGAGGATGCTGCTCTGGA
R R S A N S A G G V A I S F S L T A E H S G N Y Y C T 449
1361 GGTAGGTCCGCGCAACTCTCCAGGAGAGTGGCCATCAGCTTCTCTGACTGACAGGACATTCAGGGAAGTCACTGCA
A D N G F G P Q R S E A V S L S I T V P V S H P V L 475
1441 CAGCTGCAATGGCTTGGGCGCCAGGCGAGTAAGGCGGTGAAGCTTCCATCACTGTCCCTGTGTCTCATCTCTCTC
T L S S A E A L T F E G A C T V T L H C E V Q R G S P Q 502
1521 ACCCTCAGCTCTCTGAGGCGCTGACTTTTGAAGGAGGCACTGTGACACTTCACTGTGAAGTCCAGAGAGGTTCGCCACA
I L Y Q F Y H E D H P L W S S S T P S V G R V S F S 529
1601 AATCTATACAGTTTATCATGAGGACATGCCCTGTGGAGCAGCTCAACACCCCTGTGTGGAGAGGTGTCTCTCAGCT
S L T E G H S G N Y Y C T A D N G F G P Q R S E V V 555
1681 TCTCTGACTGAAGGACATTCAGGGAATTTACTGTGACAGCTGACAATGGCTTTGGTCCCGAGCGAGTGAAGTGGT
E L F V T V P V S R P I L T L R V P R A Q A V V G D L 582
1761 AGCTTTTCTCACTGTTCAGTGTCTGCCCGCTCTCACCTCAGGCTTCCAGGCGCCAGGCTGTCTGAGGAGGCT
L E L H C E A P R G S P P I L Y N Y Y H E D V T L G S 609
1841 GCTGGAGCTTCACTGTGAGGCGCCAGAGGCTTCCCGCAATCTGTACTGGTTTATCATGAGGATGTCCCGTGGGA
S S A P S G G G E A S T L S L T A E H S G N Y S C E 635
1921 GCAGCTCAGCCCCCTCTGAGGAGAGGCTTCTTCAAGCTCTCTGACTGACAGGACATTCAGGAACTACTCATGTGAG
A N N G L V A Q H S D T I S L S V I V P V S R P I L T 662
2001 GCCAACAATGGCTTAGTGGCCAGGACAGTGAACAAATCACTCAGTGTATAGTTCCAGTATCTCTGCTCCATCTCTCAG
F R A P R A Q A V V G D L L E L H C E A L R G S P I 689
2081 CTTGAGGCTTCCCGGCGCCAGGCTGTGGTGGGGGAGCTGCTGAGGCTTCACTGTGAGGCGCTGACAGGCTCTCTCCCAA
L Y M F Y H E D V T L G K I S A P E L G G G A S F N L 715
2161 TCTCTACTGGTTTATCATGAAGATGTACCCCTGGTAAGATCTCAGCCCCCTCTGAGGAGGCGCTCTCTTCAAGCTC
S L T T E H S G I V S C E A D N G L E A Q R S E M V T 742
2241 TCTCTGACTACAGAACATTTGGAATCTACTCTGTGAGGCGAGACATGGTCTGAGGCGCCAGGCGAGTGGATGGTGAC
L K V A V P V S R P V L T L R A F G T H A A V G D L L 769
2321 ACTGAAAGTTGACGTTCCGGTGTCTGGCGGGTCTCACCTCAGGCTTCCCGGAGCCATGCTGCGGTGGGGAGCTGCT
S L H C E A L R G S P L I L Y R F F H E D V T L G N 795
2401 TGGAGCTTCACTGTGAGGCGCTGAGAGGCTTCCCGTGTCTGTACCGGTTTTTTCATGAGGATGTCACTTACGAAAT
R S S P S G A S L N L S L T A E H S G N Y S C E A D 822
2481 AAGTCTGCTCCCTCTGAGGAGGCTCTTAAAGCTCTCTGTGACTGACAGGAGCTCTGGAAGTACTCTCTGAGGCGCA
N G L G A Q R S E T V T L Y I T G L T A N R S G P F A 849
2561 CAATGGCTTCCGGGCGCCAGGCGAGTGAACAGTGAACATTTATATCAGGCGCTGACCCGGAACAGAGTGGCCCTTTTG
T G V A G G T L S S F E G L D A G A L L L Y C W I S R 875
2641 CCACAGGAGTGGCGGGGCTCTCTCAGCATAGCAGGCTTGGTGGGGGCACTGCTGTCTACTGCTGGCTCTCCGAGA
K A G R K P A S D F A R S P S D S D S Q E P T Y H N V 902
2721 AAAGCAGGGAGAAAGCTTGGCTGTGACCCCGGAGGAGGCTTCAAGTGGAGTCCCAAGAGCCCACTTACCAATGT
P A W E E L Q F V Y T N A N P R G E N V V Y E E V R I 929
2801 ACCAGCTTGGGAAGAGCTGCAACAGTGTACATTAATCAAACTTACAGGAGAAATGTGGTTTACTCAGAAATACGGA
I O E K K K H A V A S D F R H L R N K C E P I T Y S 955
2881 TCATCCAAAGAGAAAAAGAAATGAGTGGCTGTGAGCCAGGACATTCAGGAACAAGGCTTCCCTATCATCTACTCT

FIGURA 6c-2

E V K V A S T P V S G S L F L A S S A P H R * stop 977
 2961 GAAGTTAAGGTGGGCTCAACCCCGGTTTCCGGATCCCTGTTCTTGGCTTCCTCAGCTCCTCAGAGATGAGTCCACACGTC
 3041 TCTCCAACTGCTGTTTCAGCCCTCTGCACCCCAAGTTCCTCTGGGGGAGAAGCAGCATTGAAGTGGGAAGATTAGGCT
 3121 GCCCCAGACCATATCTACTGGGCTTTGTTTCACATGTCTCATTCTCAGTCTGACCAGAAATGCAGGGCCCTGCTGGACTG
 3201 TCACCTGTTTCCCAAGTTAAAGCCCTGACTGGCAGGTTTTTAAATCCAGTGGCAAGGTGCTCCCACTCCAGGGCCCAAGCAC
 3281 ATCTCTGGATTCTTTAGTGGGCTTCAGCTGTGGTTGCTGTTCTGAGTACTGCTCTCATCACACCCCAAGAGGGGGTCT
 3361 TTACCACACAAAAGGGAGAGTGGGCTTCAGGAGATGCCGGGCTGGGCTAACAGCTCAGGTGCTCTAAACTCCGACACAG
 3441 AGTTCTGCTTTGGGGTGGATGCTTTCTCAATTGTTCATCAGGCTGGTGGGGCTACTGCAAGTGTCTGCCAAATGGGACAG
 3521 CACACAGGCTGTGCACATGGGACATGTGATGGGTCTCCCAAGGGGGCTGCATTTCACACTCTCCCACTGTCTCAAACT
 3601 CTAAGGTGGGCACTTGACACCAAGGTAACCTCTCTCTGCTCATGTGTCAGTGTCTAGCTGCCCAAGTAAGTGGGCTTTCA
 3681 TACACCAAGTCCCGAAGTTCTTCCCATCTTAACAGAGTAAACCAAGCAAGTCAAGGCCAGGAGGACCAAGGGTGCAGACA
 3761 GAACACATACTGGAAACACAGGAGGTGCTCAATTACTATTGACTGACTGACTGAATGAATGAATGAATGAGGAAGAAAAC
 3841 TGTGGGTAATCAAACTGGGCATAAAATCCAGTGCACTCCCTAGGAAATCCGGGAGGTATTCTGGCTTCTTAAGAAAACAAG
 3921 GAAGAGAAAGGAGCTTGGATGAAGAAACTGTTCAAGCAAGAAGAGGGCTTCTTACACACTTTTATGTGCTTGTGGATCACCT
 4001 GAGGATCTGTGAAGTACAGATACTGATTCAAGTGGGCTGTGTAGAGCCCTGAGACTGCCATTCTAACATGTTCCCAAGGGG
 4081 ATGCTGATGCTGTGGCTTGGGACTGCACTGCATGCATGTGAAGCCCTATAGGTCTCAGCAGAGGCCCATGGAGAGGGA
 4161 ATGTGTGGTCTGTGGCTGCCAGGGCCCAACTCGGTTACACAGGATCGTGTGCTCCCTGGCCAGGCTTTGGCCACAGCAC
 4241 CACCAGCTGCTGTTGCTGAGAGAGCTTCTTCTGTGACATGTTGGCTTTTCATCAGCCACCTGGGAAGCGGAAAGTAGC
 4321 TGCCACTATCTTGTCTCCCACTCAGGCTCAGACTTTCCCATGAAAAGGGTGAATGTATATAACCTGAGCCCTCTCC
 4401 ATTCAAGATTGTTCTCCCATCTCTGAGCAATGGGATGTTCTGTTCCGCTTTTATGATATCCATCACATCTTATCTTGATC
 4481 TTTGCTCCCAAGTGGATTGTACAGTGTGACTTTTAAGCCCCACGGCCCTGAAATAAAAATCCTTCCAAAGGCAATTGGAAGC
 4561 TCACTCCCACTGAAACCATGGCTTTTCATGCTTCCAAGTGTCAAGGGCTTGGCCAGATAGACAGGGCTGACTCTGCTGCC
 4641 CAACCTTTCAAGGAGGAAACCAAGACACTGAGACAGGAGCTGTATGCAAGCCAGTGCAGGCTTGCAGAGGACAAGGCTG
 4721 GAGGCATTTGTCACTACAGATATGCAACTAAAATAGAGCTGGAGCAAGAGAAATGCATTCCCAAGGAGGCGGCTTTT
 4801 TTAGGCTTASTTGAAGTCAAGAAGGACAGCAGCAAGCATAGGCTCAGGATTAAAGAAAAAATCTGCTCAGCTCTGTT
 4881 CTGGAGGTCACATCACCACAAAGCTCAGGCTTATGAGTCTGAGAAGGTGGAGGCCACAGGCTCAAAAGAGGAAAT
 4961 TAGAATTTCTCATTTGGGAGATTAAGGTACCCCATCCCAAGATGATAACTGCACAGTGGCAGAACAACTCCACCTAAT
 5041 GTGGGTGGACCCCATCCAGTCTGTGGAAGGCTGAATGTAACAAAAGGGCTTATTCTTCTCAAGTAAGGGGGAACCTCT
 5121 GCTTTGGGCTGGGACATAAGTTTTCTGCTTTCAGAGGCAAACTGAAAAATGGCTCTTCTTGGGTCTTGAGCTTGCTGGC
 5201 ATATGGACTGAAGAAACTATGCTATTGGATCTCTGGATCTCCAGCTGCTGACTGCAGATCTTGAGATATGTAGGCT
 5281 CTACAGTCACAAGAGCTAATTCATTCTAATAAACAATCTTTC

FIGURA 8A

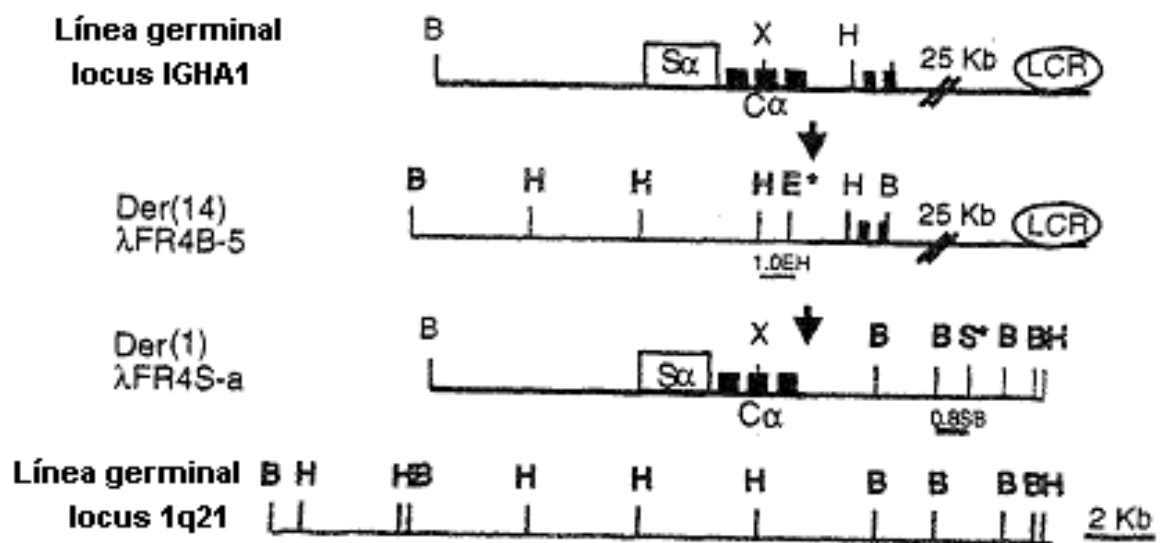


FIG. 8B

Chr 14 TCCCACTGACGCAATGCAGGAAGGGGACCTCCCTTAACCACTGCTCTGTACGGGGCACGTGGGCACAGTGCACACTCACACTCACA
 Der (14) GGCCGTGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTCATCTTAA-LACACTGCTCTGTACGGGGCACGTGGGCACAGTGCACACTCACACTCACA
 Chr 1 GGCCGTGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTCATCTTAACTTTATCCTGGTAACTGGCGGAGACACCTGTCTTAACTGAAGGGAAA

Chr 1 GGCCGTGACAGCAACTTTTCTTCTACTAGTTCATCTTAACTTTATCCTGGTAACTGGCGGAGACACCTGTCTTAACTGAAGGGAAA
 Der (1) TCCCACTGACGCA---GGAGGGATCTTAACTTTATCCTGGTAACTGGCGGAGACACCTGTCTTAACTGAAGGGAAA
 Chr 14 TCCCACTGACGCAATGCAGGAAGGGGACCTCCCTTAACCACTGCTCTGTACGGGGCACAGTGCACACTCACACTCACA

8c



FIGURA 9

FIG. 9A

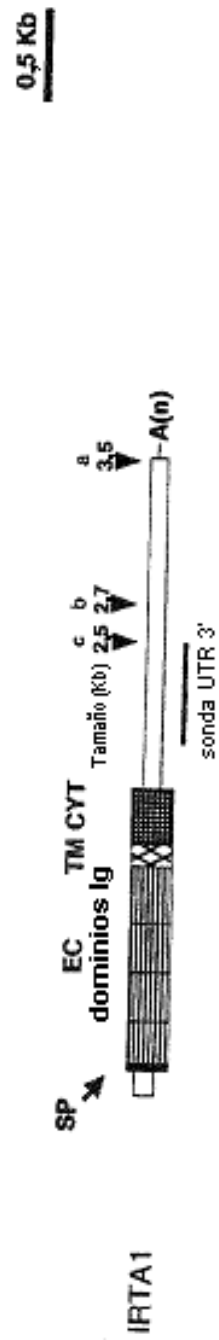


FIG. 9B

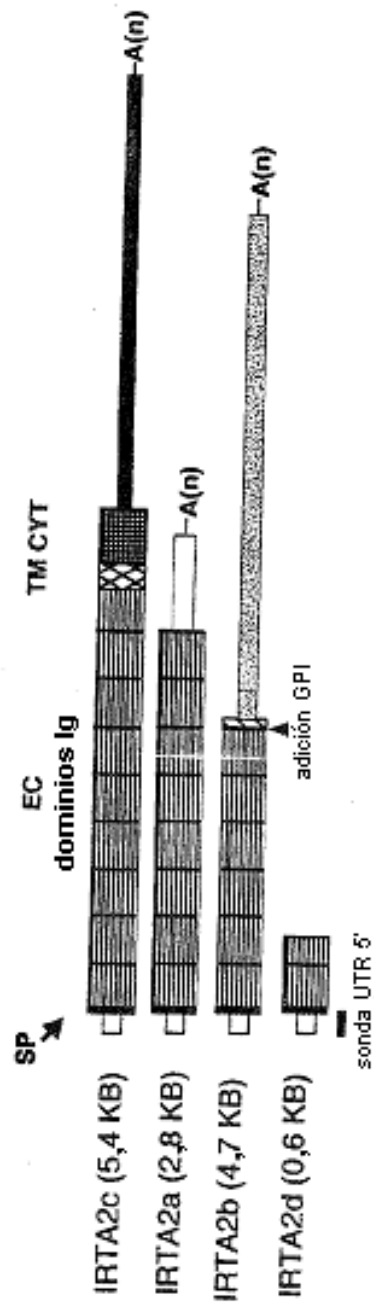


FIGURA 11A

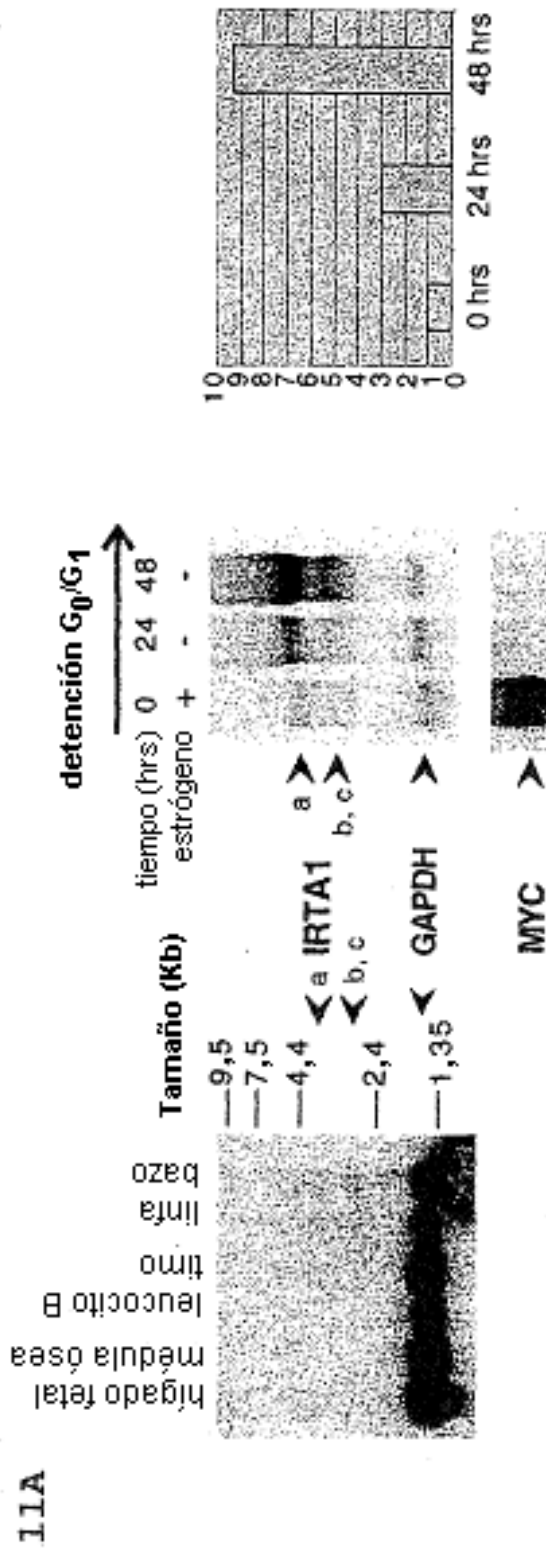


FIGURA 11B1-B4

11B1-4

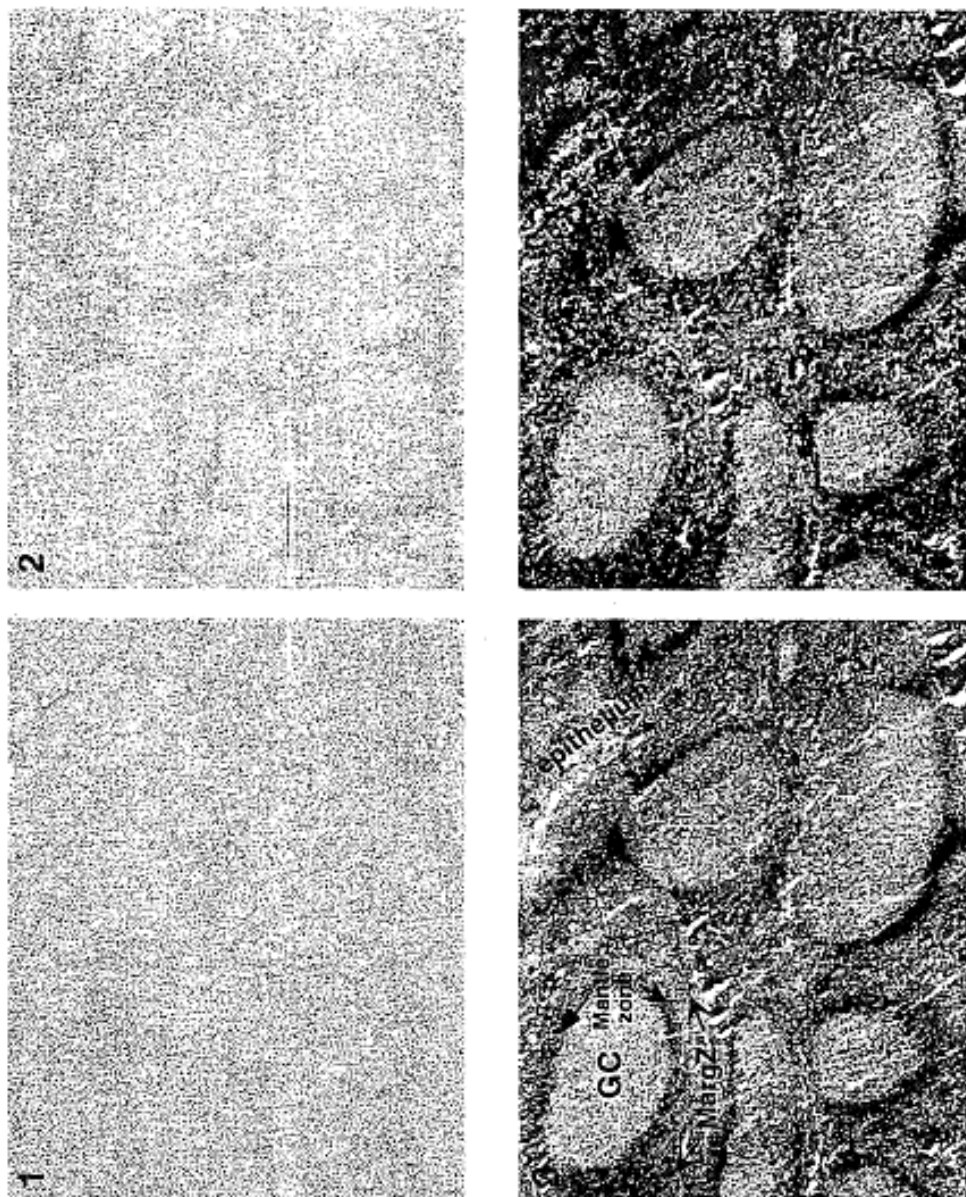


FIGURA 12A

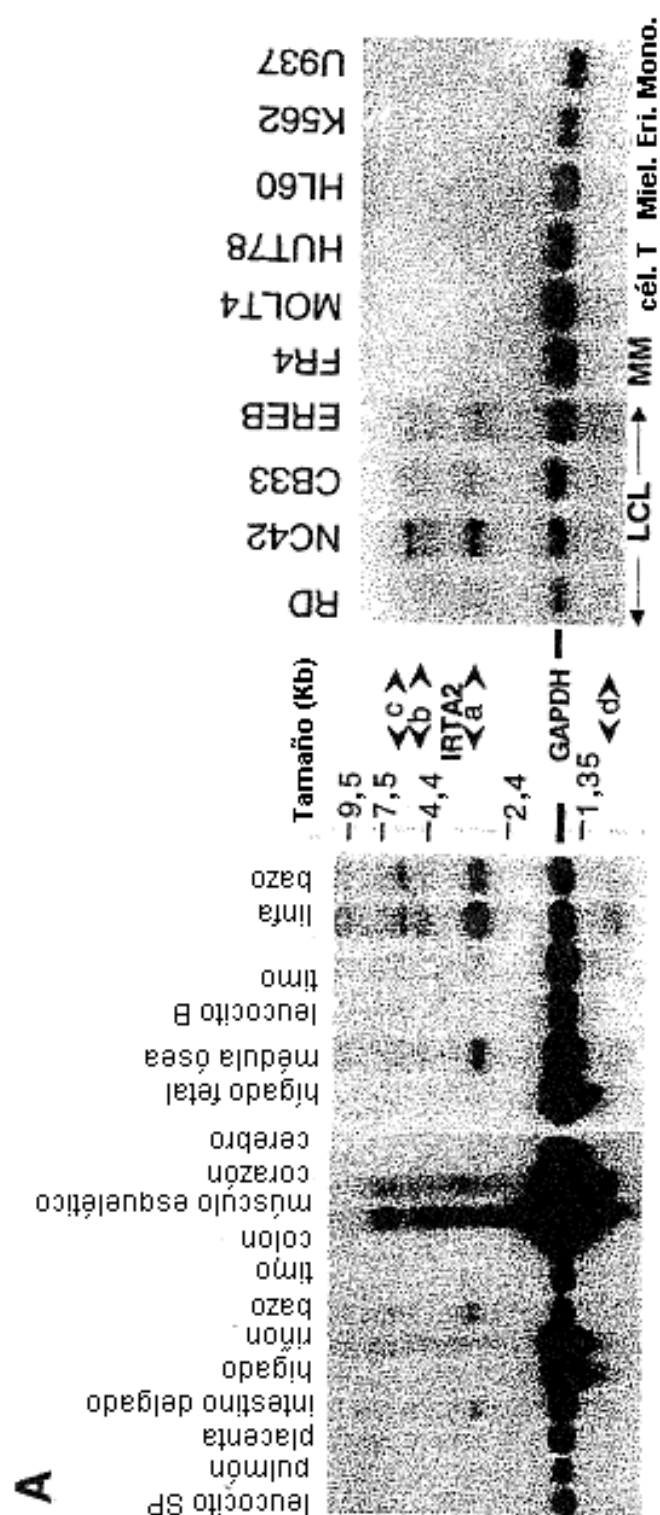


FIGURA 12B1-B4

B

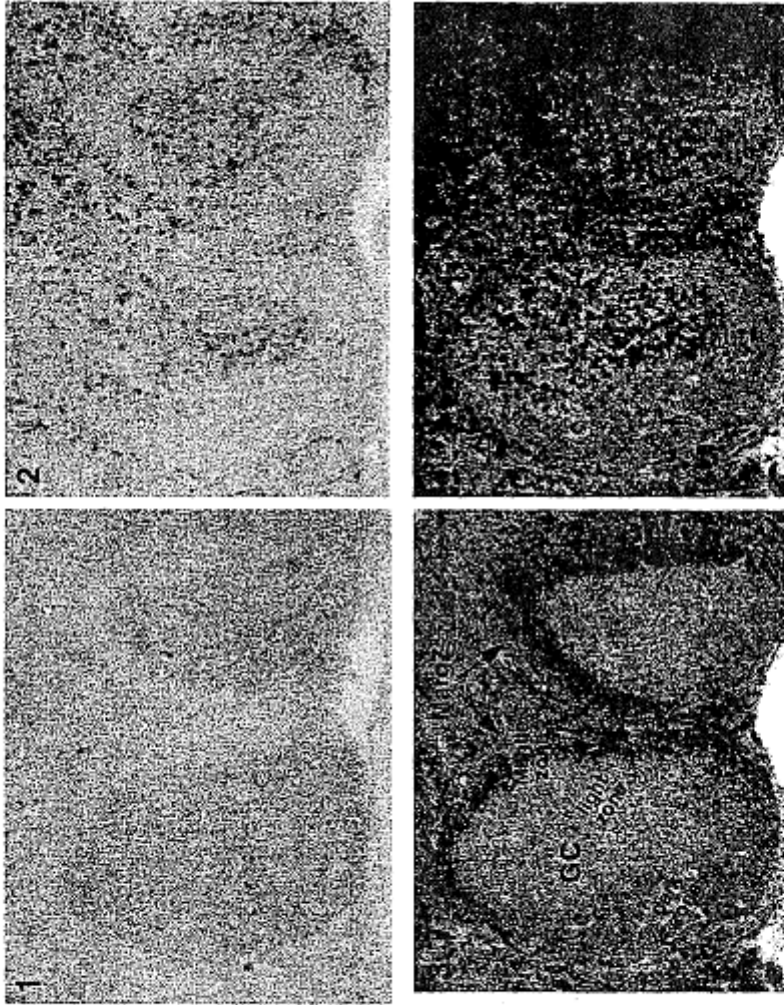


FIGURA 13

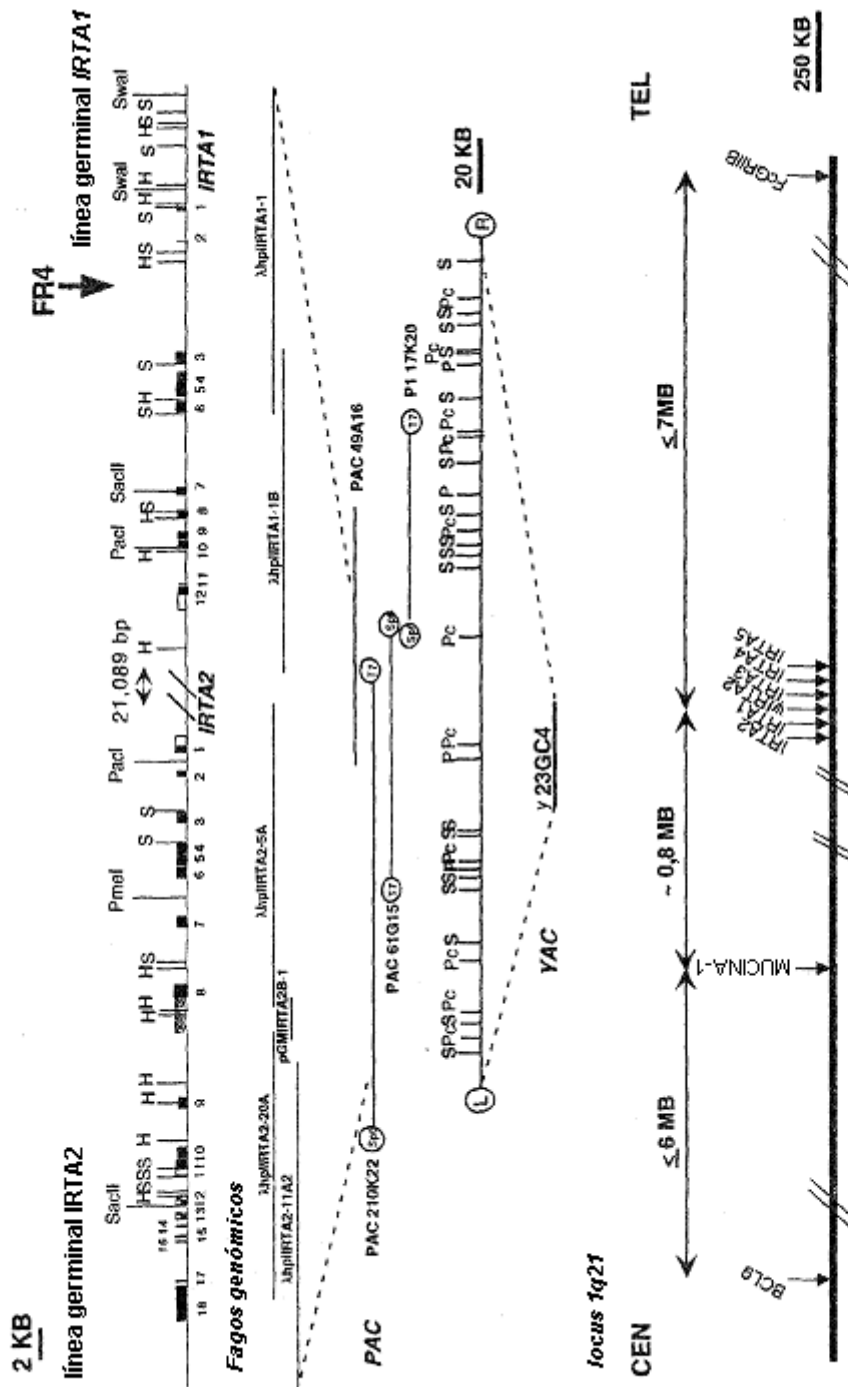


FIGURA 14

FIG. 14A

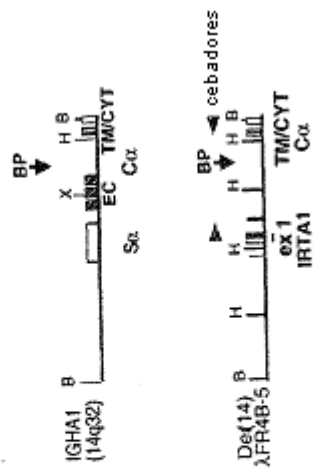


FIG. 14C



FIG. 14B

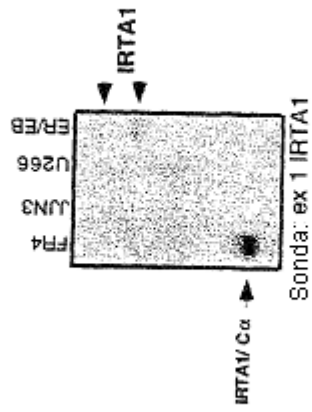
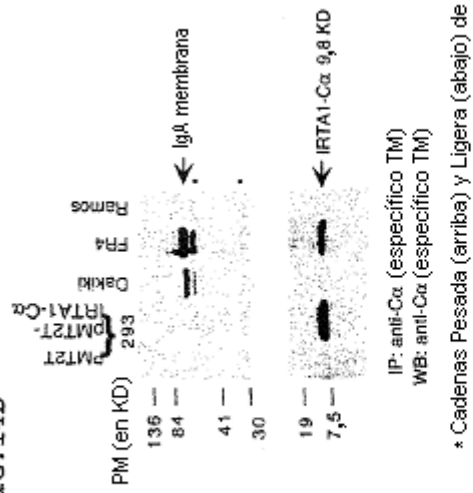


FIG. 14D



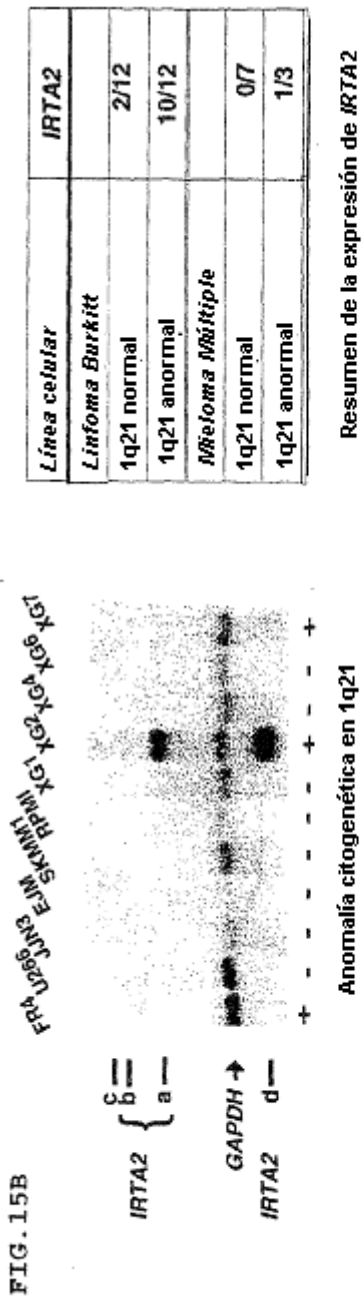
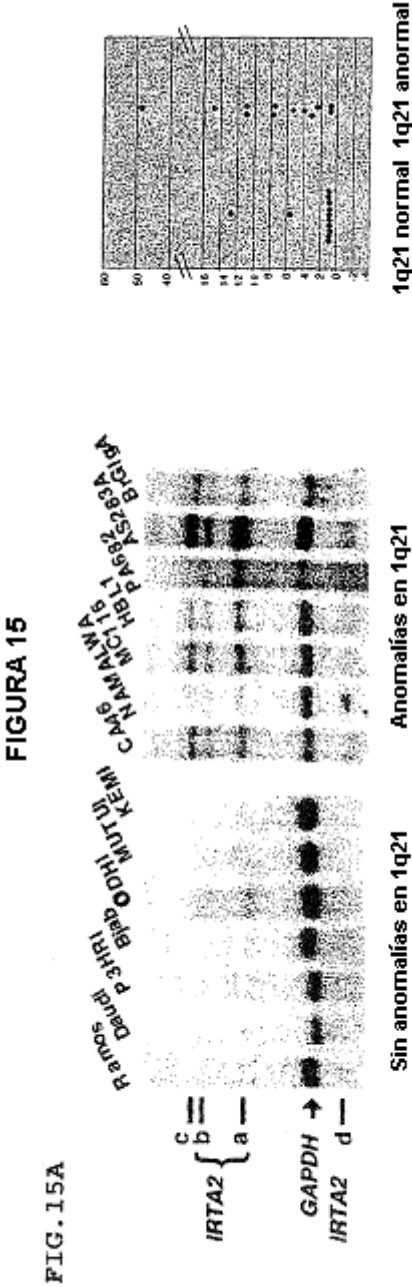


FIGURA 16 - 1 -16 - 4
Expresión de IRTA1 en tejido linfóide normal

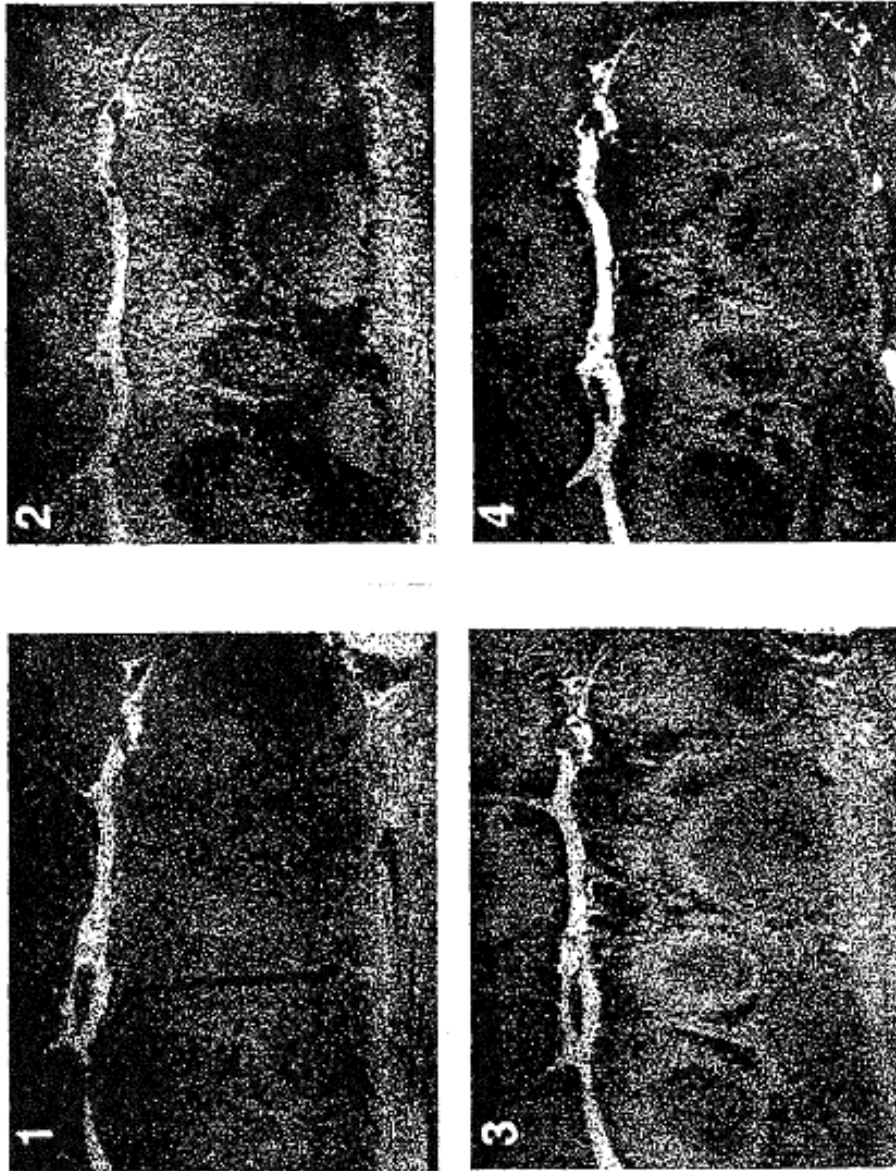


FIGURA 17

Expresión de IRTA1 en linfoma de células T de Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa del Estomago

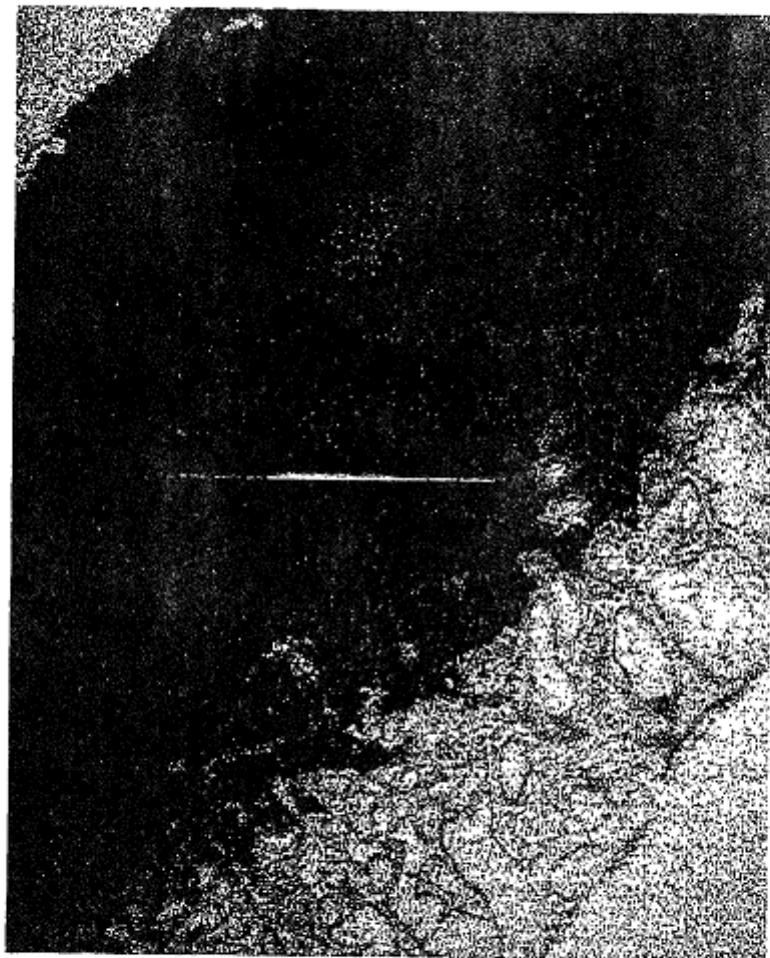


FIGURA 18A

```

1  CTCAATCAGCTTTATGACAGAGAAGAAGCTTACTGAGCTCACTGCTGGTGGTGTAGGCAAGTGTGCTTTGGCAA
    M L L W A S 6
78  TCTGGGCTGACCTGSGCTTGTCTCTCTCAAACTCCTTCTOCAAACCTGGAGCAGGCTTCCATGCTGCTGTGGCGTCC
    L L A F A P V C G Q S A A A M K P V I S V H P P W T 32
155  TTGCTGGCCTTTGCTCCAGTCTGTGGACAATCTGCAGCTGCACACAAACCTGTGATTTCCGTCCATCCTCCATGGAC
    T F F K G E R V T L T C N G F Q F Y A T E K T T W Y 58
232  CACATTCTTCAAAGGAGAGAGAGTGTGACTGTGACTTGAATGGATTTCACTTCTATGCAACAGAGAAAACAACATGGT
    H R H Y W G E K L T L T P G N T L E V R E S G L Y 83
309  ATCATCGGCACTACTGGGAGAGAAAGTTGACCTTGACCCAGGAAACACCTCGAGGTTGGGAATCTGGACTGTAC
    R C Q A R G S P R S N P V R L L F S S D S L I L O A 109
386  AGATGCCAGGCCCCGGGCTCCCCACGAAGTAACCTGTGCGCTTGTCTTTTCTTCAGACTCCTTAATCCTGCAGGC
    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  ACCATATCTGTGTTTGAAGGTGACACATTGCTTCTGAGATGCCACAGAAGAAGAAAGAGAAATTGACTGTGTGA
    Y T W N G S I S N K S W D L L I P Q A S S N 160
540  AATATACTTGGAAATGAAACATTCTTCCATTCTAATAAAAGCTGGGATCTCTTATCCACAGCAAGTTCAAAT
    N N G N Y R C I G Y G D E N D V F R S N F K I I K I 186
617  AACAAATGGCAATTATCGATGCAATTGGATGAGATGAGAATGATGATTTAGATCAAATTTCAAATTAATTAAT
    Q E L F P H P E L K A T D S Q P T E G N S V 212
694  TCAAGAACTATTTCCACATCCAGAGCTGAAAGCTACAGACTCTCAGCCTACAGAGGGGAATTCGTATACCTGAGCT
    E T Q L P P E R S D T P L H F N F P R D G E V I L 237
771  GTGAACACAGCTTCTCTCCAGAGCGGTGAGACACCCCACTTCACTTCAACTTCTTCAGAGATGGGAGGTTCATCCTG
    S D W S T Y P E L Q L P T V W R E N S G S Y W C G A 263
848  TCAGACTGGAGCAGCTACCCGGAACCTCCAGCTCCCAACCGTCTGGAGAGAAAACCTCAGGATCCTATTGGTGTGGTGC
    E T V R G N I H K H S P S L Q I H V Q R I F V S G V 289
925  TGAACAGTGGAGGGTAAACATCCACAAGCACAGTCCCTCGCTACAGATCCATGTGCGAGCGGATCCCTGTGTCTGGGG
    L L E T Q P S G G Q A V E G E M L V L V C S V A E 314
1002  TGCTCTGGAGACCCAGCCTCAGGGGGCCAGGCTGTTGAAGGGGAGATGCTGGTCTTGTCTGCTCCGTGGCTGAA
    G T G D T T F S W H R E D M Q E S L G R K T Q R S L 340
1079  GGCACAGGGGATACCACTTCTCTGGCACCAGAGGACATGCAAGAGAGTCTGGGGAGGAAAACCTCAGCCTTCCCT
    R A E L E L P A I R Q S H A G G Y Y C T A D N S Y G 366
1156  GAGAGCAGAGCTGGAGCTCCCTGCCATCAGACAGAGCCATGCAAGGGGATACCTACTGTACAGCAGACAAACAGTACG
    P V Q S M V L V R E T P G N R D G L V A A G 391
1233  GGCCTGCTCCAGAGCAGTGTGCTGAATGTCAGTGTGAGAGAGACCCCAAGCAACAGAGATGGCCTTGTGCGCCCGGGA
    A T G G L L S A L L L A V A L L P H C W R R R K S G 417
1310  GGCCTGAGGGCTGCTCAGTGTCTTCTCTGGCTGTGGCCTGCTGTTTCACTGCTGGCGTGGAGGAAGTCAAGG
    V G F L G D E T R L P P A P G P G E S S H S I C P A 443
1387  AGTTGGTTTCTGGGAGACGAAACAGGCTCCCTCCCGCTCCAGGCCAGGAGAGTCTCCCATTCATCTGCCCCTG
    Q V E L Q S L Y V D V H P K K G D L V Y S E I Q T 468
1464  CCCAGGTGGAGCTTCACTGCTGTATGTGTACACCCCAAAAGGGAGATTTGGTATACTCTGAGATCCAGACT
    T Q L G E E E E A N T S R T L L E D K D V S V V Y S 494
1541  ACTCAGCTGGGAGAGAGAGGAAGCTAATACCTCCAGGACACTTCTAGAGGATAAGGATGTCTCAGTTGTCTACTC
    E V K T Q H P D N S A G K I S S K D E E S 515
1618  TGAGGTAAAGACACACACCCAGATAACTCAGCTGGAAGATCAGCTCTAAGGATGAAGAAAGTTAAGAGAAATGAAA
1695  AGTTACGGGAACGTCCTACTCATGTGATTTCTCCCTTGTCCAAAGTCCAGGCCAGTGCACTCTTCCGGCACCTG
1772  GAATGATCAACTCATTCAGCTTTCTAAATCTTCTCATGATATGATTCATCCAGGAATATCATTCGTCTACT
1849  CTGATGTTGGGATGGAATGGCCTCTGAAGACTTCACTAAAATGACCAGGATCCACAGTTAAGAGAAAGACCTGTAG
1926  TATTGTGCTGTGGGCTGACCTAATGCAATCCCTAGGCTGTGCTTTAGAGAAAGGGGATAAAGAGAGAGAGGACTGT
2003  TATGAAAAACAGAGCACAAATTTTGGTGAATGGGATTTGCAGAGATGAAAAAGACTGGGTGACCTGATCTCTGC
2080  TTAATACATCTACAACCATTTGTCTCACTGGAGACTCACTTGCACTAGTTTGTTTAACTGTGAGTGGCTGCACAGGCA
2157  CTGTGCAACAAATGAAGGCCCTTCACTTCTGCTGCACAGCTTACACTGTGAGGATTCAGTTGCAAGATTAAGAA
2234  CCCATCTGGAATGGTTTACAGAGAGAGGAATTTAAAGAGGACATCAGAAGAGCTGGAGATGCAAGCTCTAGGCTGC
2311  GCTTCCAAAAGCAATGATAATTATGTATGTGATGTAGTGACAAAGATTTGCAACATTAGAGAAAAGAGACACAA
2388  TATAAAATTAATAAAGTACCACTCTCCAAACTAAATTTGAATTAATAATTAGTATAAAGTCAATATAA
    CTCTGCCCTTAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

```

ADNc y secuencia de proteínas de IRTA1

FIGURA 18B-1

IRTA2A
IRTA2C
IRTA2B 1 CCGTGCAGTGTCTGACGTGAAGATCAAGTCCAAACCTGTTTGGAAATGAGGAACTCTCTTTTGATCTCAGCCCTTG 22
M L L N V I L L V L A P V S G C F A R T P R
81 CTGGTCCAGGCTTCACGCTGCTGGGTGATATTACGGTCTGGCTCTCTGACGTGGACAGTTTCAGGACACCCAG 49
F I I F L Q P P W T T V F O G E R V T L T C K G F R F
161 GCGCATTTATTTCTCCAGGCTCCATGACACAGCTCTTCCAGGAGAGAGAGTGAACCTCAGTTGCAAGGGATTTCGCT 75
Y S P Q N T K W Y H R Y L G K E I L R E T P D N I L
241 TCTACTCACCACAGAAAACAAATGGTACCATCGGTACCTTGGGAAAGAAATCTAAGAGAAAACCCAGACATATCCTT 102
E V Q E S G E Y R C Q A Q G S P L S S P V H L D F S S
321 GAGGTTCCAGGAATCTGAGAGTACAGATGCCAGGCCAGGGCTCCCTCTCAGTAGCCCTGTGCACTTGGATTTCCTTC 129
A S L L L Q A P L S V F E G D S V V L R C R A K A E V
401 AGCTTCCTGATCTGCAAGCTCCACTTCTCTGTCTTGAAGGAGACTCTGTGCTTCTGAGGTGCGGGCAAGGGGGAAG 155
T L I I Y K N D N V L A F L N K R T D F H I P H
481 TAACATGATTAATTTTACAGATGATTAATGCTCTGCTATCTCTAATAAJAGAACTGACTTCCATATTCCTCAT 182
A C L K D N G A Y R C T G Y K E S C C P V S S N T V K
561 GCATGCTCAAGGACATGGTGCATATCGCTGTACTGGATATAAGGAAAGTTGTGCGCTGTTTCTTCAATACAGTCAA 205
I Q V Q E E P F T R P V L R A S S F Q P I S G N P V T L
641 AATCCAGTCCAGAGGCCATTTACAGCPCACAGTCTGAGAGGCCAGCTCTTCCAGGCCATCAGCGGAAACCCAGTGAAC 235
T C E T Q L S L E R S D V P L R F R F F R D D Q T L
721 TGACCTGTGAGACCCAGCTCTCTCTAGAGAGGTGAGTGTCCGCTCCGCTTCTTTCAGAGATGACAGACCCCTG 262
G L G W S L S P N P Q I T A M W S K D S G F Y W C K A
801 GGATTAGGCTGGAGTCTCTCCCGAATTTCCAGATTACTGCGATGAGGATTAAGATTCCAGGTTCTACTGCTGAAGGC 289
A T M P H S V I S D S F R S M I Q V U I P A S H P V L
881 AGCAACATGCTCAGAGGTCATATCTGACAGCCAGAGTCTGGATACAGGTGAGATCCCTGCATCTCATCTCTGCTC 315
T L S P E K A L N F E G T K V T L H C E T Q E D S L
961 TCACTCTCAGCCCTGAAAGGCTCTGAATTTTGGGGAAACCAAGGTGACACTTCACTGTGAAGCCAGGAAGATTCTCTG 342
R T L Y R F Y N E G V P L R H K S V R C E R G A S I S
1041 GCGACTTGTACAGGTTTATCATGAGGCTGTCCCGCTGAGGACACAGTCACTCCGCTGTGAAGGGGAGCATCCATCAG 369
F S L T T E N S G N Y Y C T A D N G L G A K P S K A V
1121 CTTCCTCACTGACACAGAGATTCAGGGGAATCTACTGACAGCTGACAAATGGCTTGGCGCCAGGCCAATAGGCTG 395
S L S V T V P V S H P V L S P E D L I F E G A
1201 TGACCTGTGAGTCACTGTCCCGCTGTCTCATCTCTGCTCTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 422
K V T L K C E A Q R G S L P I L Y Q P H N E D A A L E
1281 AAGGTGACACTTCACTGTGAAGGCCAGAGAGGTTCATCCCATCTCTACCACTTTCATCATGAGGATGCTGCCCTGGA 449
R R S A N S A G G V A I S F S L T A E H S G N Y Y C T
1361 GCGTAGGTCGGCAACTCTGCAAGAGAGTGGCCATCAGCTTCTCTCTGACTGACAGACATTGAGGGAATCTACTTGA 475
A D N G F G T O R S K A V S L S I T V P V S H P V L
1441 CAGCTGACATGCTTGGGCCAGGCGAGTGAAGCGGTGAGCCCTCCATCAGTGTCCCTGTGTCTCATCTCTCTCTCT 502
T L S E A E A L T F E G A T V T L H C E V Q R G S P Q
1521 ACCCTCAGCTCTGCTGAGGCCCTGACTTTTGAAGGAGCCACTGTGACACTTCACTGTGAAGTCCAGAGAGGTTCCCA 529
I L Y Q F Y H E D M P L M S S S T P S V G R V S P S F
1601 AATCTATACCACTTTTATCATGAGGACATGCCCTGTGGAGCAGCTCAACACCTCTGTGGGAGAGTGTCTCTTCACT 555
S L T A G T E G H S G N Y Y C T A D N S F G P Q R S E V V
1681 TCTCTGCTGAAGGACATTCAGGGAATTACTACTGACAGCTGACATGCTTGTGCTCCCGAGCGAGTGAAGTGGTG
S L F V T V P V S R P I L T L R V P R A Q A V V G D L 582
2A, 2C1761 AGCCCTTTTGTGCTG 582
G K C M V L A S H P P L A E P S L T H S F K
2B 1761 -----GGTAAGTGTGGGTCTTGGCAGTCAAGCAGCCCTGGCTGAGTCTCTCTCAACCATTCCTTTAA
L E L H C E A P R G S P P I L Y W F Y H E D V T L G S 609
2A, 2C1841 CCTGAGCTTCACTGTGAGGCCCGAGAGGCTCTCCCAATCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG 592
N L F A L S S F L P * stop
2B 1841 AATCTGTCTG 635
S S A P S G G E A S F L T A E H S G C E
2A, 2C1921 GCACTCAGCCCTCTGAGAGAGGCTCTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG 662
2B 1921 GTTTTCCGATCTCAAGTCTG 689
A N N G L V A Q H S D T I S L S V I V F V S R P I L P
2A, 2C2001 GCGCAACATGCTG 689
2B 2001 TATTTATTTGATTTTCT 689
F R A P R A Q A V V G D L L E L H C E A L R G S S P I
2A, 2C2081 CTTCAGGCTCTCCAGGCCAGGCTGTGGTGGGGAGCTGCTGAGGCTTCACTGTGAGGCTGAGAGGCTCTCTCCCA 689
2B 2081 TCTCTACTGACATTTACATATTACCTAGCTACAGCAGCTCTTATAGATAAATATGCTCAAGACCTTAAATTTCTCA

FIGURA 18B-2

2A, 202161	L Y M F Y H E D V T L G K I S A P S . G G G A S F	715
2B 2161	TCTGTACTGGTTTATCATGAGATGTACGCTGGGTAGATCTCAGCCGCCCTCTGGAGAGGGGCTCTCTTCAAGCTC	
2A, 202241	L T T E H S G I Y S C E A D N S L E A Q R S E M V T	742
2B 2241	TCTCTGACTACAGAACATCTCGAATCTACTCTCTGAGGACAGACAATGGTCTGGAGGCCAGCCAGTGAATGATGAC	
2C 2321	ACTGAAAGTTGCAGTTCCGGTGTCTGCCCCCTCTCACCCTCAGGCTCTCCGGAGCCCATGCTGCGGTGGGGACCTGC	759
2A 2321	-----G E N A L P T S E T S E N *	759
2B 2321	-----GGTGAATGGGCTCTCCACAGCAGCAGCATCTGAGAACTGACTCTGCTTCTCTCCCTCCAGCTGA	
2C 2401	ACTATTTGTGAAGTATGACATACATTCAGAAACGTGTGCAAAATTTGATGTGTACGATTTGGTGTCTTTTAGGAGCTAA	
2C 2401	E L H C E A L R G S P L I L Y R F F H E D V T L G	795
2A 2401	TGGAGCTTCACTGTGAGGCCCTGAGAGGCTCTCCCTGATCTGTACCGGTTTTCATGAGGATGTACCCCTAGGAGAT	
2B 2401	AAATGGAGCCACAGCTCTCTCAGGCTGTCTGCTGTGTGTCATCCAGCAGCATCTCTGCTGAGAACCTCTCTGCTG	
2C 2481	TTGCTCTCTGAGTCTTCTGAACTTTGTTTATAGAACTGGGGAAAGTTTACTTTCTTTTCAGAGAGGCCAAATGGTA	
2A 2481	AGATCTCCCTCTGAGGAGGCTCTCTGAGGCTCTCTGAGGCTCTCTGAGGCTCTCTGAGGCTCTCTGAGGCTCT	822
2B 2481	TTGCTCTCTGAGTCTTCTGAACTTTGTTTATAGAACTGGGGAAAGTTTACTTTCTTTTCAGAGAGGCCAAATGGTA	
2C 2561	N G L G A Q R S E T V T L Y I T G L T A G C F P A	849
2A 2561	CAATGGCTCTGGGCTCCAGCGCAGTGAAGCAGTGAACCTTTATATCAGAGGCTGACCGCGAAGCAAGTGCCCTTTTG	
2B 2561	GAATGTTCTGAGACTACTCCAAAGTCCAGAGCCAAATCTACTAGGAAGCTCTAGACTTCACTCATCTCTGATCCCATTA	
2C 2641	T G V A C G L L S E A G I A A G A I L L Y C W L S R	875
2A 2641	CCACAGGACTCCCGGGGCTCTGCTCAGCATAGCAGGCTCTGCTGCGGGGCACTGCTGCTCTACTGCTGCTCTGAG	
2B 2641	ATTCGAGCATATGTTTCTCTGCGGTAGAAAGGATTAAAGCTTTCTGCTGCGGATCTCTCTCTCATTTGACTTCTAAGAA	
2C 2721	K A G R K P A S D P A R S P S D S D S Q E P T Y H N V	902
2A 2721	AAAGCAGGAGGAAAGCTCTGCTCTGAGCCCGCAGGAGGCTCTCAGACTCCGAGCTCCCAAGAGCCACCTATCAATGT	
2B 2721	CCCTTTAATGCCATGAT	
2C 2801	P A W E E L Q P V Y T N A N P R G E N V V V S E V R I	929
2A 2801	ACCAGGCTGGGAGAGCTGCAACCACTGTACACTAATGCAATCTAGAGGAGAAATGTGGTTTACTCAGAACTACGGA	
2B 2801	CAGTGTCTGGCAGACAGTAGGCTCTCAGTCAACATTTGTAATTTAGTGGAGAGATGATATGACAAGATGATAAGAGGGGA	
2C 2881	I Q E K K K H A V A E D P R H L R N X G S P I I Y S	955
2B 2881	TCATCCAGGAGAAAGAAACATGAGTGGCTCTGAGCCCGAGGATCTCAGGAAACAGGGTTTCCCTATCATCTACTCT	
2C 2961	E V K V A S T P V S G S L P L A S S A P H R * stop	977
2A 2961	GAAGTAAAGGTGGCTCAACCCCGGTTTCCGGATCCCTGTTCTTGGCTTCTCAGCTCTCAGAGATGAGTCCACACCTC	
2B 2961	AGAAATAGATGGATATCTTTGAAAGCCATTAATGAAATGAAGAACCAATTTGAGAAACAAATACAGAAATGCAAGTAGAA	
2C 3041	TCCTCAACTGCTGTCTTTCAGCCCTCTGACCCCAAGTTCCCTTGGGGAGAGCAGCATTTGAAGTGGAGATTTAGGCT	
2B 3041	AGATACAGAAATTAAGGCAAAAGTTATATATGGAATCAGACAAATGATTTGTCTGTATCCAGTTATGTGTATATTA	
2C 3121	GCCTCCAGCATATCTACTGCTCTTGTTCATATGCT	
2B 3121	AATGGAGCCCTCAGAAATTTGAACCGAGAGTAAATGAAATCTAAATTTGATAGAAATTTGTTGGAGATTAAGAA	
2C 3201	TCACCTGTCTCCCACTTAAAGCCCTGACTGGCAGGTTTTTAAATCCAGTGGCAAGGTGCTCCCACTCCAGGCTCCAGG	
2B 3201	ACTTGAATATGTAGATCAGAACATATATGTTGATGAGCTTATTTGACTTTTGAAGTTAAATATATATATGTGCTATGAT	
2C 3281	ATCTCTGATGATTTCTTATGAGGCTTCACTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT	
2B 3281	TATGCGGAAAAAGCACTCTCTCAGAAAGAAATCATCAATTTAGTCTTGAAGTTTGCAGTGCAGTCACTCACTCAAGAG	
3361	TTACACACAAAGGGAGAGTGGGCTTTCAGGAGATGCGGGCTGGCTTACAGCTCAGGCTGCTCTTAACTCCGACACAG	
3441	AGTTCTCTGCTTTGGGCTGGATGCAATTTCTCAATTTGTCATCAGCTTGTGGGGCTACTGCACTGTGCTGCCAAATGGGACAG	
3521	CACACAGCTCTGACATGAGGATGATGAGGCTCTCCCAAGGGGCTGCAATTTCACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT	
3601	CTAAGTTCGGCTCTGACACCAAGGTAACT	
3681	TACACCAAGTCCCGAAGTTCTTCCCATCTTAAACAGAAATTAACCAAGCAAGTCAAGCCAGGAGGAGTCAAGGCTGACAGCA	
3761	GAACACATCTCCGAACACAGGAGGCTCTCAATTTCTATTTGACTGACTGAGTGAATGAATGAATGAATGAATGAATGAATGAAT	
3841	TGTGGTAACTCAAACTGGCATAAATCTGATGCACTCTCTAGGAAATCCCGGAGGATTTCTGCTCTCTTAAAGAAACAGG	
3921	GAAGAGAGGAGCTTGGATGAAGAACTGTTCAAGAAAGAGGCTTCTTCACTCTTTTATGTCTTGTGGATCACTCT	
4001	GAGGATCTGTGAAATACAGATACTGATTCAGTGGGCTGTGTAGAGCTGAGACTGCCATTTCAACATGTTCCAGGGG	

FIGURA 18B - 3

```

4081 ATGCTGATGCTGCTGGCCCTGGGACTGCACTGCATGCATGTGAAGCCCTATAGGTCTCAGCAGAGGCCCATGGAGAGGGA
4161 ATGTGTGGCTCTGGCTGCCAGGGCCCAACTCGGTTTCACACGGATCGTGCTGCTCCCTGGCCAGCCCTTTGGCCACAGCAC
4241 CACCAGCTGCTGTGTGCTGAGAGAGCTTCTTCTGTGTGACATGTTGGCTTTTCATCAGCCACCCTGGGAAGCGGAAAGTAGC
4321 TGCCACTATCTTTGTTTCCCCACCTCAGGCCCTCACACTTTCCCATGAAAAGGGTGAATGTATATAACCTGAGCCCTCTCC
4401 ATTCTAGAGTTGTTCTCCCATCTCTGAGCAATGGGATGTTCTGTTCCGCTTTTATGATATCCATCACATCTTATCTTGATC
4481 TTTGCTCCCACTGGATTGTACAGTGATGACTTTTAAAGCCCCACGGCCCTGAAATAAAATCCTTCCAAGGGCATTTGAAGC
4561 TCACCTCCACCTGAACCATGGCTTTTCATGCTTCCAAGTGTCAAGGGCTTGGCCAGATAGACAGGGCTGACTCTGCTGCCC
4641 CAACCTTTCAAGGAGGAAACCAGACACCTGAGACAGGAGCTGTATGCAGCCCACTGCAGCCCTTGCAGAGGACAAAGGCTG
4721 GAGGCATTTGTCTACTACAGATATGCAACTAAAATAGACGTGGAGCAAGAGAAATGCATTCCACCCGAGGCCCTTTT
4801 TTAGGCCTAGTTGAAAGTCAAGAAGGACAGCAGCAAGCATAGGCTCAGGATTAAAGAAAAAAATCTGCTCACAGTCTGTT
4881 CTGGAGGTACATCACCACAAAGCTCAGCCCTATGCAGTTCTGAGAAGGTGGAGGCCACAGGCTCAAAAGAGGAAAT
4961 TAGAATTTCTCATTGGGAGAGTAAGGTACCCCATCCAGAAATGATACTGCACAGTGGCAGAACAACTCCACCTTAAT
5041 GTGGGTGGACCCCATCCAGTCTGTTGAAGGCCCTGAATGTAAACAAAAGGGCTTATTCTTCTCAAGTAAGGGGGAACCTCT
5121 GCTTTGGGCTGGGACATAAGTTTCTGCTTTCAGACGCAAACTGAAAAATGGCTCTTCTTTGGTCTTGAGCTTGCTGGC
5201 ATATGGACTGAAAGAACTATGCTATTGGATCTCCTGGATCTCCAGCTTGCTGACTGCAGATCTTGAGATATGTCAGCCT
5281 CTACAGTCACAAGAGCTAATTCATTCTAATAAACCAATCTTTC

```

FIGURA 18C - 1

1 AGTGAAGGGGTTTCCCATATGAAAAATACAGAAAGAAATTATTGAACTACTA
 52 GCAAAATACACAACCTTGATATTTCTAGAGAAACCCAGCCACAGTCTTGGAGAC
 103 ATTACTCTCTGAGAGACTGCGCTGATGGAGATGAGCCCCAACTTCTAAAA
 154 ATGTATCACTACCGGGATTGAGATACAAACAGCATTAGGAAGGTCTCATC
 205 TGAGTACAGCTTCTGCCCCCTCTCTCTGGAGATAAGTGGGGCTTTTGGTG
 256 AGACAGACTTTCCCAACCCCTCTGCCCCGGGTGCCCCATGCTTCTGTGGCT
 1 N L L W L
 307 GCTGCTCTGATCTCTGACTCTCTGAAAGAGAACAATCAGGGGTGGCCCCAAA
 6 L L L I L T P G R E Q S G V A F K
 358 AGCTGTACTTCTCTCAATCTCTCATGGTCCACAGCCCTTCAAAGGAGAAAA
 23 A V L L L N P P W S T A F K G E K
 409 AGTGGCTCTCATATGCGAGCAGCATATCACATTCCCTAGCCCGAGGAGACAC
 40 V A L I C S S I S H S L A Q G D T
 460 ATATTGGTATCAAGATGAGAAAGTTGTTGAAAAATAAACATGACAAAGATCCA
 57 Y W Y H D E K L L K I K H D K I Q
 511 AATTACAGAGCCCTGGAAATTACCAATGTAAAGACCCGAGGATCTCTCTCAG
 74 I T E P G N Y Q C K T R G S S L S
 562 TGATGCCCTGCGATGTGGAATTTTCCCTGACTGGCTGATCTCTGAGGCTTT
 91 D A V H V E F S E D W L I L Q A L
 613 ACATCTCTCTTTGAAGGAGACAATGTCTTCTGAGATGTGAGGGGAGAGA
 108 H P V F E G D N V I L R C Q C K D
 664 CAAACAAACACTCTCAAAAGGTTTACTACAAGGATGGAAACAGCTTCC
 125 N K N T H Q K V Y Y K D Q K Q L P
 715 TAATAGTTATAATTTAGAGAGATCAGAGTGAATTCAGTCTCCAGGGATAA
 142 N S Y N L E K I T V N S V S R D N
 766 TAGCAAAATATCACTCTGACTGCTTATAGGAAGTTTACATACTTGACATTGA
 159 S K Y H C T A Y R K F Y I L D I E
 817 AGTAACCTCAAAACCCCTAAATATCCAAAGTTCAGAGCTGTCTTCTACATCC
 176 V T S K P L N I Q V Q E L F L H P
 868 TGTGCTGAGAGCCAGCTCTTCCACGCCCATAGAGGGGAGTCCCATGACCC
 193 V L R A S S S T P I E G S P M T
 919 GACCTGTGAGAGCCAGCTCTCTCCACAGAGCCAGATGTCCAGCTGCAATT
 210 T C E T Q L S P Q R P D V Q L Q
 970 CTCCCTCTTTCAGAGATAGCCAGACCCCTGGGATTGGGCTGGAGCAGGTCCCC
 227 S L F R D S Q T L G L G W S R S P
 1021 CAGACTCCAGATCCCTGCCATGTGGACTGAAGACTCAGGGCTTACTGGTG
 244 R L Q I P A M W T E D S G S Y W C
 1072 TGAGGTGGAGACAGTCACTCAGAGCATCAAAAAAGAGGCTGAGATCTCA
 261 E V E T V T H S I E K R S L R S Q
 1123 GATACGTGTACAGAGAGTCCCTGTGTCTAATGTGAATCTAGAGATCCGGCC
 278 I R V Q R V P V S N V N L E I R P
 1174 CACCGAGGGGAGCTGATTGAAGGAGAAAAATAGGTCTCTTATTTGCTAGT
 295 T G G Q Q L I E G E N M V L I C S V
 1225 AGCCAGGGGTTTCAAGGAGTGTCACTTCTCTCTGGCACAAGAGGAGAGGT
 312 A Q G S G T V T F S W H K E G R V
 1276 AAGAAAGCTCCGTAGAAAGAGCCAGCCTTCCCTGTTGGCAGAGCTGCATGT
 329 R S L G R K T Q R S L L A E L H V
 1327 TCTCACCGTCAAGGAGAGTGATCCAGGAGATCTACTGTGCACTGATATA
 346 L T V K E S D A G R Y Y C A A D N
 1378 CGTTCACAGCCCCATCTCTCAGCAGTGGATTCGAGTCACTGTGAGAAATCC
 363 V H S P I L S T W I R V T V R I P
 1429 GGTATCTCACCTGTCTCTACCTTCAAGGCTCCAGGGGCCACACTGTGCT
 380 V S H F V L T F R A P R A H T V V
 1480 GGGGACCTGTCTGGAGCTTCACTGTGAGTCCCTGAGAGGCTCTCCCCCGAT
 397 G D L L E L E C E S L R C S P P I
 1531 CCTGTACCGATTTTATCATGAGGATGTCACTCTGGGGAACAGCTCAGCCCC
 414 L V R F Y H E D V T L G N S E A F
 1562 CTCTGGAGGAGAGCTCTCTCAACCTCTCTCTGACTGCAGAACATTCTGG
 431 S G G G A S F N L S L T A E H S G
 1633 AAATACTCTCTGTGATGAGACAATGGCTGGGGGGCCAGCACAGTCAAG
 448 N Y S C D A D N G L G A Q H S H G
 1684 AGTGAGTCTCAGGGTCAAGTTCGGGTGTCTCGCCCCGTCTCACCCCTCAG
 465 V S L R V T V P V S R P V L T L R
 1735 GGTCTCCCGGGGCCAGGCTGTGGTGGGGGACCTCTGAGAGCTTCACTGTCA
 483 A F G A Q A V V G D L L E L H C E
 1786 GTCCCTGAGAGGCTCTCTCCCGATCTCTGACTGCTTTTATCAGGAGATGA
 499 S L R G S F P I L Y W F Y H E D D
 1837 CACCTTGGGGAACATCTCCGCCCACTCTGAGGAGGGGGCATCTTCAACCT
 516 T L G N I S A H S G G G A S F N L
 1888 CTCTCTGACTACAGAACATCTCTGAAACTACTCTATGTGAGGCTGACAAAG
 533 S L T T E H S G N Y S C E A D N G

FIGURA 18D - 1

```

1  TGGTGACCAAGAGTACATCTCTTTTCAAATAGCTGGATTAGGTCTCTCATGC
1      M L
52  TGCTGTGGTCATTGCTGGTCATCTTTGATGCAGTCACTGAACAGGCAGATT
19  L W S L L V I F D A V T E Q A D S
103 CGCTGACCCCTTGTGGGCCCCCTCTTCTGTCTTGAAGGAGACAGCATCGTTC
36  L T L V A P S S V F E G D S I V L
154 TGAATGCCAGGGGAGAACAGAACTGGAAATTCAGAAGATGGCTTACCATA
53  K C Q G E Q N W K I Q K M A Y H K
205 AGGATAACAAAGAGTTATCTGTTTCAAAAAATTCAGATTTCCTTATCC
70  D N K E L S V F K K F S D F L I Q
256 AAAGTGACGTTTAAAGTGACAGTGGTAACCTATTTCTGTAGTACCAAGGAC
87  S A V L S D S G N Y F C S T K G Q
307 AACTCTTTCTGGSATAAACTTCAAATATAGTAAAGATAAAAGTCCCAAG
104 L F L W D K T S N I V K I K V Q E
358 AGCTCTTTCAACGTCCTGTGCTGACTGCGAGCTCCTTCCAGCCCCATCGAAG
121 L F Q R P V L T A S S F Q P I E G
409 GGGTCCAGTGAGCCTGAAATGTGAGACCCGGCTCTCTCCACAGAGGTGG
138 G F V S L K C E T R L S P Q R L D
460 ATGTTCACTCCAGTTCTGCTTCTTTCAGAGAAACAGGTCTCTGGGGTCAG
155 V Q L Q F C F F R E N Q V L G S G
511 GCTGGAGCAGCTCTCCGGAGCTCCAGATTCTGCGCTGTGGAGTGAAGACA
172 W S S S P E L Q I S A V W S E D T
562 CAGGCTCTTACTGCTGCAAGGCAGAAACGGTGACTCACAGGATCAGAAAC
189 G S Y W C K A E T V T H R I R K Q
613 AGAGCCTCCAATCCAGATTACAGTGACAGAGAATCCCCATCTCTAATGTAA
206 S L Q S Q I H V Q R I P I S N V S
664 GCTTGCAGATCCGGCCCCCGGGGGACAGGTGACTGAAGGACAAAACTGA
223 L E I R A P G G Q V T E G Q K L I
715 TCTGCTCTGCTCAGTGGCTGGGGTACAGGAAATGTACATTCTCTCTGGT
240 L L C S V A G G T G N V T F S W Y
766 ACAGAGAGGCCACAGGAACAGTATGGGAAAGAAACCCAGCTTCCCTGT
257 R E A T G T S H G K K T Q R S L S
817 CAGCAGAGCTGGAGATCCAGCTGTGAAAGAGAGTATGCCGGCAAAATATT
274 A E L E I P A V K E S D A G K Y Y
868 ACTGTAGAGCTGACAACGGCCATGTGCTTCCAGAGCAAGGTGCTGAATA
291 C R A D N G H V P I Q S K V V N I
919 TCCCTGTGAGAATTCAGTGTCTCGCCCTGTCTCACCCTCAGGTCTCTCTG
308 P V R I P V S R P V L T L R S P G
970 GGGCCAGGCTGCACTGGGGACCTGCTGGAGCTTCACTGTGAGGCCCTGA
325 A Q A A V G D L L E L H C E A L R
1021 GAGGCTCTCCCCCAATCTTGTACCAATTTTATCATGAGGATGTCAACCTTG
342 G S P P I L Y Q F Y H E D V T L G
1072 GGAACAGCTCGGCCCTCTGGAGGAGGGGCTCTCTCAACCTCTCTTTGA
359 N S S A P S G G G A S F N L S L T
1123 CTGCAGAACATTCTGGAACTACTCTGTGAGGCCAACACGGCCTGGGG
376 A E H S G N Y S C E A N N G L G A
1174 CCCAGTGCAGTGAGGCAGTGCAGTCTCCATCTCAGGACCTGATGGCTATA
393 Q C S E A V P V S I S G P D G Y R
1225 GAAGAGACCTCATGACAGCTGAGTTCTCTGGGGACTGTTTGTGTCCTTG
410 R D L M T A G V L W G L F G V L G
1276 GTTTCAGTGGTGTCTCTTGTGTGTATGCTTGTTCACCAAGATATCAG
427 F T G V A L L L Y A L F H K I S G
1327 GAGAAAGTTCTGCCACTAATGAACCCAGAGGGGCTTCCAGGCCAAATCCTC
444 E S S A T N E P R G A S R P N P Q
1378 AAGAGTTCACTATTCAAGCCCAACCCAGACATGGAGGAGCTGCAGCCAG
461 E F T Y S S P T P D M E E L Q P V
1429 TGTATGTCAATGTGGGCTCTGTAGATGTGGATGTGGTTTATTCTCAGGTCT
478 Y V K V G S V D V D V V Y S Q V H
1480 GGAGCATGCAGCAGCCAGAAAGCTCAGCAAAATCAGGACACTTCTGGAGA
495 S H Q Q P E S S A N I R T L L E N
1531 ACAAGGACTCCCAAGTCATCTACTCTTCTGTGAAGAAATCATAACACTTGG
512 K D S Q V I Y S S V K K S
1582 AGGAATCAGAAAGGAGATCAACAGCAAGATGGGGCATCATTAAGACTTG
1633 CTATAAAACCTTATGAAAATGCTTGGGGCTTATCACTGCCACAGCCAGAA
1684 CGTGCCCTCAGGAGGCACCTCTGTCTATTTTGTCTCTGATGATGTTCTCTCT
1735 CCAATATCTCTTTTACCTATCAATATTCATTGAAGTCTGCTACATCCAG
1786 ACACCTGTGCAATAAATTATTTCTGCTACCTTCTCTTAAGCAATCAGTGTG
1837 TAAAGATTTGAGGGGAAGATGAATAAGAGATACAAGGTCTCACCTTCATCT
1888 ACTGTGAAGTGTGAGAACAGGACTTGATAGTGGTGTATTAACCTTATTTAT
1939 GTGCTGCTGGATACAGTTTGTCTAATATTTGTGTGAGAATTTTGCMAATAT

```

FIGURA 18D - 2

```

1990 GTTCATTGGGAATATTGGCCTGAAATTTCTTTTCCACTGTGTCTCTGCCA
2041 GAATGTTTGTATCAGGCTGATGCTGGCTTCATAGAATGAGTTAGGCAGGAG
2092 CCCTTCCTCCTTGATTTTTTTGGCATAGTTTCAGCAGGATTGGTACCACTTA
2143 TTCTTTCTGCATCTTGTTAGAAATTCAGCTATGAATCCATCTGGTCTAGGGCT
2194 TTTGTGTTGGTTGGTAAGTTTTTTATTACTAATTCAACTTCAGCGCTTGAT
2245 ATTGCTCTAGSAGGGGTTTCTGTCTCTTCCCTGTTCAATCTTGGGAGATTG
2296 TGTGTTTCCAGGAATTTAGCCGTTTCCCTCCAGATTFTTCTTCTTTATGTGCA
2347 TCGACTTGRGTGTAAACATAACTTATATGCACCTGGGAAACCAAAAATCTG
2398 TGTGACTTGCTTTATTCAGCATTGTGTTTTATTTTGGTAGTCTGGAACTGA
2449 ACCTGCAATATCACCAAAGTATGCATATAGTTGCAAAAATGTGATTTTTGA
2500 CATAGTAAATATGAGTATTTGCAATAAACTATGATATTACTTTTGTAAGTA
2551 TATAGAATAAAAATGTAAATAATCTATAAAA

```

FIGURA 18E - 1

1 GAGGCATCTCTAGGTACCATCCCTGACCTGGTCTTC
 37 ATGCTGCCGAGGCTGTGCTGTTGATCTGTGCTCCACTCTGTGAA
 M L P R L L L L I C A P L C E
 82 CCTGCCGAGCTGTGTTTGTATAGCCAGCCCTCCCATCCACAGAG
 P A E L F L I A S P S H P T E
 127 GGGAGCCCAAGTGACCTGACGTGTAAGATGCTCTTCTACAGAT
 G S P V T L T C K M P F L Q S
 172 TCAGATGCCAGTTCAGTTCGTCTTTTCAGAGACACCCGGGCC
 S D A Q P Q F C F F R D T R A
 217 TTGGGCCCAAGCTGGAGCAGCTCCCAAGCTCCAGATCGCTGCC
 L Q P G W S S S P K L Q I A A
 262 ATGTGGAAGAAGACACAGGCTCATCTGGTGGAGGCACAGACA
 M W K E D T G S Y W C E A Q T
 307 ATGGCGTCCAAAGTCTTGAGGAGCAGGAGATCCAGATAAATGTG
 M A S K V L R S R R S Q I N V
 352 CACAGGGTCCCTGCTGCTGATGTGAGCTTGGAGACTCAGCCCA
 H R V F V A D V S L E T Q P P
 397 GGAGGACAGGTGATGGAGGGAGACAGGCTGGTCTCATCTGCTCA
 G G Q V N E G D R L V L I C S
 442 GTTGCTATGGGCACAGGAGACATCACTTCTCTTGGTACAAAGG
 V A M G T G D I T F L W Y K G
 487 GCTGTAGGTTTAAACCTTCAGTCAAGAGCCAGGCTTCAGTGACA
 A V G L N L Q S K T Q R S L T
 532 GCAGAGTATGAGATTCCTTCAGTGAGGGAGAGTATGCTGAGCAA
 A E Y E I P S V R E S D A E Q
 577 TATTACTGTGTAGCTGAJAAATGGCTATGGTCCAGCCCAAGTGG
 Y Y C V A E N G Y G P S P S G
 622 CTGGTGAGCATCACTGTGAGAAATCCCGGTGTCTCGCCCAATCTC
 L V S I T V R I P V S R P I L
 667 ATGCTCAGGGCTCCAGGGCCAGGCTGCACTGGAGGATGTGCTG
 M L R A P R A Q A A V E D V L
 712 GAGTTTCACTGTGAGGCCCTGAGAGGCTCTCTCCCAATCTGTAC
 E L H C E A L R G S P P I L Y
 757 TGGTTTTATCACCAAGATATCACTTGGGGAGCAGGTCCGGCCCC
 W F Y H E D I T L G S R S A P
 802 TCTGGAGGAGGAGGCTCCTTCAACCTTTCCCTGACTGAAGAAT
 S G G G A S F N L S L T E E K
 847 TCTGGAAGTACTCTGTGAGGCCAACAATGGCTGGGGGGCCAG
 S G N Y S C E A N N G L G A Q
 892 CCACTGAGGGCGGTGACACTCACTTCACTGCTCTACTGGGGCC
 R S E A V T L N P T V P T G A
 937 AGAAGCAATCATCTTACCTCAGGAGTCATTGAGGGGCTGCTCAGC
 R S N H L T S G V I E G L L S
 982 ACCCTTGGTCCAGCCACCGTGGCCCTTATTATTTTGTACGGCCTC
 T L G P A T V A L L F C Y G L
 1027 AAAAGAAAATAGGAAGACCTTCAGCCAGGGATCCACTCAGGAGC
 K R K I G R R S A R D P L R S
 1072 CTTCAGGCCCTCTAOCOAAGAGTTCACTTACCTCACTCACTCACCT
 L P S F L P Q E F T Y L N S P
 1117 ACCCCAGGGCAGCTACAGCCTATATATGAJAAATGTGAATGTTGTA
 T P G Q L Q P I Y E N V N V V
 1162 AGTGGGGATGAGGTTTATTCACTGGCGTACTATAACCAGCCGGAG
 S G D E V Y S L A Y Y N Q P E
 1207 CAGGAATCAGTAGCAGCAGAAACCTGGGGACACATATGGAGGAC
 Q E S V A A E T L G T H M E D
 1252 AAGGTTTCTTAGACATCTATTCCAGGCTGAGGAAGCAAAACATT
 K V S L D I Y S R L R K A N I
 1297 ACAGATGTGAGTATGAAGATGCTATGTAA 1326
 T D V D Y E D A M
 GGT ATGGAAGATT CTGCTCTTTG
 1351 AAAACCATCC ATGACCCCAA GCTCAGGCC TGATATGTTT TCAGAGATC
 1401 CTGGGGCATT AGCTTTCAG TATACCTCTT CTGGATGCCA TTCTCCATGG
 1451 CACTATTCTT TCATCTACTG TGAAGTGAAG TTGGCGCAGC CCGAAGAAA
 1501 CTACCTAGCA GAACATAAG ACACAGGAGT GACAGGACT TTGTATCAG
 1551 AACAGATTCT CTGGGGGCTC CTTTGAJAAAC AGGTATATTT GTGCTCTTCT
 1601 GTTTACAAGA GCAAAACAAG TGGAAATAAAA GAAATGGGA TCTTGGGTTG
 1651 GAGGGACAGT GAAGCTTAGA GCACATGAAC TCAAGGTTAG TGACTCTGCA
 1701 GGACTTCACA GAGAGAGCTG TGCCCATCAT TCAGTCCAG TGCTTCTCT
 1751 GCGCAGACAG CACAGAACTC CAGCCCGGCT ACTTACATGG ATCATGAGT
 1801 TTCCACCTAA AATATGATT TATTATTTT GAGTCACTGT TACCAAAATA

FIGURA 18E - 2

```

1851 GAACTAAAAC AAAGTTACAT AAAAAGTTAT TGTGACTCCA CTTAATTTTA
1901 GTGACGTATT TTTGTATATA TAGGCCAACC TATACCACAT CCAAAATTAT
1951 GTATCTATTA CAGCCCTAG AAGCTTTATA AATACAGTGT GTCTTCTTTT
2001 ATTCACAAAA TTTTGAAT CGTGGTAATA TGGTTGAAA CCTGTATCTT
2051 AATTATTTTT TTTTAAAT GAGACAGGCT CTCACTCTGT CACTCAATCT
2101 GGAATGCACT GGCACAATCT TGCTCACTG CAACGGCTGC CTCTCAGGCT
2151 CAAGCAAACC TCTCAGCTCA GCCTGCTGAG TAGCTGGGAC TACAGGCACA
2201 TGCCACCAAA CTTGGCCATT TTTTGTCTTA CGTAGAGACA AGATTTTACC
2251 GTTTTGCCCA GGCTGGTCTC AAATCCTG GCTCAAGCAA TGTATTGAAT
2301 TTT

```