

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 364**

51 Int. Cl.:

<b>C12N 15/12</b>	(2006.01)
<b>C12N 15/29</b>	(2006.01)
<b>C12N 15/62</b>	(2006.01)
<b>C12N 15/85</b>	(2006.01)
<b>C07K 14/415</b>	(2006.01)
<b>C07K 14/47</b>	(2006.01)
<b>C07K 14/51</b>	(2006.01)
<b>C12N 5/10</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2009 PCT/US2009/059893**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10042654**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09819839 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2350286**

54 Título: **Producción de proteínas NELL recombinantes**

30 Prioridad:

**07.10.2008 US 103534 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.12.2016**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)  
1111 Franklin Street, 12th Floor  
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**TING, KANG y  
SOO, CHIA**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 595 364 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

Producción de proteínas NELL recombinantes

5 **Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se dirige a un sistema y a un método de producción de péptidos NELL.

**Antecedentes de la invención**

10

**[0002]** Los factores de crecimiento son sustancias, tales como péptidos, que afectan al crecimiento y a la diferenciación de poblaciones de células definidas *in vivo* o *in vitro*.

15

**[0003]** La formación ósea se produce durante el desarrollo de los huesos largos (formación ósea endocondral) y de los huesos planos (formación ósea intramembranosa). Adicionalmente, la formación ósea se produce durante la remodelación ósea que se produce de manera continua en la vida adulta para preservar la integridad del esqueleto. Finalmente, la formación ósea sucede durante la reparación ósea, tal como cuando se producen lesiones óseas en una fractura o situación quirúrgica, por ejemplo. Por otro lado se cree que los mecanismos de formación ósea individuales están implicados en el desarrollo embriológico de los huesos largos y planos y se cree que la reparación implica la formación ósea intramembranosa.

20

**[0004]** La formación ósea mediante cualquier mecanismo implica la actividad de los osteoblastos, que están regulados por factores de crecimiento. Los osteoblastos se derivan de un grupo de células estromales de la médula (también conocidas como células madre mesenquimales; CMM). Estas células están presentes en una variedad de tejidos y son frecuentes en el estroma de la médula ósea. Las CMM son pluripotentes y pueden diferenciarse en una variedad de tipos celulares incluyendo osteoblastos, condrocitos, fibroblastos, miocitos y adipocitos. Se cree que los factores de crecimiento afectan a la proliferación celular osteogénica, la diferenciación y mineralización de los osteoblastos, cada uno de los cuales afecta a la formación ósea.

25

**[0005]** El hueso autógeno se ha usado, por ejemplo, tal como para la reparación ósea en pacientes con craneosinostosis y el injerto de la hendidura. La craneosinostosis (CS), el cierre prematuro de las suturas craneales, afecta a 1 de cada 3.000 recién nacidos y por lo tanto es una de las deformidades craneofaciales congénitas humanas más comunes. El cierre prematuro de las suturas conlleva dimorfismo craneal, que puede necesitar la corrección quirúrgica. El cierre prematuro de las suturas en seres humanos con CS posiblemente puede producirse por dos procesos distintos: el crecimiento excesivo de la bóveda craneal y la fusión ósea. Recientemente, el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1) se han implicado en la fusión prematura de las suturas craneales a través de vías mediadas por CBFA1 (8). La mutación sin sentido de la CBFA1 se vincula a la displasia cleidocraneal, manifestada como el cierre retardado de la sutura.

35

**[0006]** Los procedimientos de injerto óseo autólogo se han realizado utilizando hueso autógeno, tal como de la cresta ilíaca o bóveda craneal. Estos sitios donantes no están exentos de morbilidad asociada incluyendo dolor, trastornos de la marcha, parestesia del muslo en el caso de los sitios donantes de cresta ilíaca, e infección, déficits neurológicos y hematomas en el caso de los injertos de la bóveda craneal. Adicionalmente, los sitios donantes pueden tener un volumen limitado y pueden contribuir a un tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria aumentados.

40

**[0007]** También se han utilizado materiales de injerto aloplástico, y se han ensayado factores de crecimiento en modelos animales. Por ejemplo, el bFGF ha mostrado potencial para su uso en la regeneración y la reparación ósea. Otra familia de factores de crecimiento osteogénicos se ha descrito como la proteína morfogenética ósea (BMP). En concreto, se ha demostrado que la proteína BMP-2 recombinante regenera los defectos de continuidad mandibular y defectos del paladar hendido con resultados iguales al o mejores que el hueso y la médula particulados autógenos. Las BMP y otros factores osteogénicos se han estudiado para su uso en aplicaciones clínicas. Sin embargo, el coste del uso de dosificaciones mínimamente eficaces de las BMP ha sido un factor limitante en su uso clínico.

50

**[0008]** La fusión espinal es una técnica quirúrgica en la que una o más de las vértebras de la columna vertebral se unen entre sí de modo que entre ellas ya no se produce movimiento. Las indicaciones incluyen: el tratamiento de una vértebra fracturada (rota), la corrección de una deformidad, la eliminación del dolor por el movimiento, el tratamiento de la inestabilidad y el tratamiento de algunas hernias discales cervicales. La cirugía puede incluir la colocación de un injerto óseo entre las vértebras para obtener una unión sólida entre las vértebras. El procedimiento también puede incluir tratamientos complementarios que incluyan la colocación de placas, tornillos, armaduras y recientemente la proteína morfogenética ósea 2 y 7 para ayudar a la estabilización y la curación del injerto óseo. El injerto óseo autógeno ha sido el método clínicamente preferido, y sin embargo tiene aproximadamente una tasa de fracaso del 30-50 %. El injerto óseo autógeno es una cirugía individual y también conlleva una morbilidad significativa.

60

**[0009]** El cartílago es un tipo de tejido conectivo denso. Se compone de condrocitos que están dispersos en una

65

matriz de tipo gel firme. El cartílago es avascular (no contiene vasos sanguíneos) y los nutrientes se difunde a través de la matriz. El cartílago se encuentra en las articulaciones, la caja torácica, el oído, la nariz, en la garganta y entre los discos intervertebrales. Existen tres tipos principales de cartílago: hialino (por ejemplo, cartílagos costales, los cartílagos de la nariz, tráquea y bronquios y los cartílagos articulares de las articulaciones), elástico (por ejemplo, 5 oído externo, conducto auditivo externo, parte de la trompa de Eustaquio, epiglotis y en algunos de los cartílagos laríngeos) y fibrocartílago [por ejemplo, menisco (por ejemplo, el complejo fibrocartílago triangular de la muñeca, menisco de la rodilla), los discos intervertebrales, disco de la articulación temporomandibular, la sínfisis púbica y en algunos tendones y ligamentos en su unión a los huesos]. Uno de los principales propósitos del cartílago es proporcionar un almacén sobre el que podría comenzar la deposición del hueso (es decir, durante la osificación 10 endocondral). Otro propósito importante del cartílago es proporcionar superficies lisas para el movimiento de los huesos de las articulaciones. Por ejemplo, el cartílago articular, sobre todo el que se encuentra en la articulación de la rodilla, se caracteriza en general por una fricción muy baja, alta resistencia al desgaste y pobres cualidades regenerativas. Es responsable de gran parte de la resistencia a la compresión y las cualidades de soporte de la carga de la articulación de la rodilla y, sin él, caminar es de doloroso a imposible. Otro fin importante más del 15 cartílago es proporcionar, un soporte firme, pero flexible (por ejemplo, el cartílago nasal, los discos vertebrales, el cartílago traqueal, el menisco de la rodilla, el cartílago bronquial). Por ejemplo, el cartílago tal como el menisco juega un papel crucial en la estabilidad, lubricación y transmisión de la fuerza de la articulación. Bajo un soporte del peso de la carga, el menisco mantiene la posición equilibrada del fémur sobre la tibia y distribuye las fuerzas de compresión aumentando el área superficial de contacto, disminuyendo de este modo la tensión media de dos a tres 20 veces. Además, los meniscos interactúan con el líquido de la articulación para producir un coeficiente de fricción que es cinco veces tan resbaladizo como el hielo sobre hielo. En otro ejemplo, el disco intervertebral tiene varias funciones importantes, incluyendo la de funcionar como separador, como amortiguador y como unidad de movimiento. La parte central gelatinosa del disco se llama el núcleo pulposo. Se compone de 80-90 % de agua. La parte sólida del núcleo es colágeno tipo II y proteoglicanos no agregados. El anillo ligamentoso exterior alrededor del 25 núcleo pulposo se llama el anillo fibroso, que sella hidráulicamente el núcleo, y permite aumentar las presiones intradiscuales a medida que se carga el disco. El anillo tiene bandas radiales de superposición, no distintas a las capas de un neumático radial, y esto permite que el esfuerzo torsional se distribuya a través del anillo bajo la carga normal sin ruptura. El disco funciona como un cilindro hidráulico. El anillo interactúa con el núcleo. A medida que el núcleo se presuriza, las fibras anulares cumplen una función de contención para prevenir el abultamiento o hernia 30 del núcleo.

**[0010]** El cartílago puede dañarse por desgaste, lesión o enfermedades. A medida que envejecemos, el contenido de agua y proteínas del cartílago del cuerpo cambia. Este cambio conlleva un cartílago más débil, más frágil y delgado. La osteoartritis es una afección común de falta de cartílago que puede conducir a un intervalo limitado de 35 movilidad, daño óseo e invariablemente, dolor. Debido a una combinación de estrés agudo y fatiga crónica, la osteoartritis se manifiesta directamente en un desgaste de la superficie de la articulación y, en casos extremos, puede exponerse el hueso en la articulación. En otro ejemplo, la pérdida del menisco estabilizante protector conduce a una laxitud de la articulación o movimientos anormales aumentados que conducen a la inestabilidad de la articulación. El movimiento excesivo y el área de contacto más estrecha promueve cambios artríticos tempranos. A 40 nivel celular, inicialmente existe una pérdida de células de la capa superficial del cartílago articular seguido de la división del cartílago, se produce el posterior adelgazamiento y erosión, y finalmente la protuberancia del hueso abierto subyacente. Los cambios artríticos tempranos se han observado tres semanas después de la pérdida de la totalidad del menisco. En otro ejemplo más, debido a que tanto los discos como las articulaciones que juntan las vértebras (articulaciones facetarias) se componen parcialmente de cartílago, estas áreas están sujetas a desgaste y 45 desgarrar con el tiempo (cambios degenerativos). A medida que el núcleo interno se deshidrata, se estrecha el espacio del disco, y los ligamentos anulares redundantes sobresalen. Con la deshidratación nuclear progresiva, las fibras anulares pueden agrietarse y desgarrarse. La pérdida de la tensión del tejido blando normal puede permitir que el segmento espinal se subluje (por ejemplo, dislocación parcial de la articulación), conduciendo a la formación de osteofitos (espolones óseos), estrechamiento del agujero vertebral, inestabilidad mecánica y dolor. Si las fibras 50 anulares se estiran o rompen, permitiendo que el material nuclear presurizado sobresalga o se hernie y comprima los tejidos neuronales, puede dar como resultado dolor y debilidad. Esta es la condición denominada nervio pellizcado, hernia discal o hernia de disco. La radiculopatía se refiere a la irritación de los nervios causada por el daño al disco entre las vértebras. La disfunción mecánica también puede causar degeneración del disco y dolor (por ejemplo, la enfermedad degenerativa del disco). Por ejemplo, el disco puede dañarse como resultado de algún 55 trauma que sobrecarga la capacidad del disco para soportar las fuerzas aumentadas que pasa a través de él, y las partes internas o externas de las fibras anulares pueden romperse. Estas fibras rotas pueden ser el foco para la respuesta inflamatoria cuando se someten a un estrés aumentado, y pueden provocar dolor directamente, o a través del espasmo protector compensatorio de los músculos paraespinales profundos.

60 **[0011]** Se ha documentado que el péptido NELL estimula la formación ósea y la formación del cartílago. Los métodos y sistemas de producción de péptidos NELL que existen tienen un éxito limitado con los problemas. Un problema común de los sistemas de expresión del péptido NELL existentes (por ejemplo, una célula de mamífero tal como un sistema de expresión celular CHO) es la baja productividad. En general se encuentra que la baja productividad está provocada por, por ejemplo, una construcción inapropiada de la secuencia de ácidos nucleicos 65 que expresa un péptido NELL y/u otras secuencias adicionales, por ejemplo, una secuencia del péptido señal de

secreción, en un sistema de expresión particular, por ejemplo, una célula CHO.

**[0012]** Dichos métodos se divulgan, por ejemplo, en los documentos WO2008060941, WO2006089023, WO2004024893, US5831058, WO2004072100.

5

**[0013]** El documento WO2008060941 divulga un método de expresión de un péptido en una célula de mamífero, comprendiendo dicho método: proporcionar una construcción de ácidos nucleicos que incluye al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal de secreción; transfectar una célula de mamífero con dicha construcción de ácidos nucleicos; y cultivar dicha célula de mamífero en condiciones que permitan la expresión del péptido NELL, en el que la célula de mamífero es una célula de ovario de hámster chino (CHO), y en el que dicho péptido señal de secreción es una secuencia señal del péptido NELL1 o NELL2.

10

**[0014]** El documento WO2006089023 divulga una construcción de ácidos nucleicos para la expresión de un péptido NELL, tal como el péptido NELL1 y/o NELL2 en una célula de mamífero tal como una célula de ovario de hámster chino (célula CHO). La secuencia de ácidos nucleicos puede ser un ADNc, ADN genómico, o ARN, que codifica al menos una parte funcional de un péptido NELL, por ejemplo, el gen NELL1 o NELL2. En algunas realizaciones, para la producción de los péptidos NELL1 y/o NELL2 en células de mamífero (por ejemplo, células CHO), el sistema de expresión para NELL1 y/o NELL2 puede incluir el ácido nucleico o ADNc que expresa el péptido señal endógeno.

15

20

**[0015]** El documento WO2004024893 describe el ácido nucleico de NELL-1 que codifica una secuencia del péptido señal de secreción, un módulo de tipo trombospondina-1 NH2 terminal, cinco repeticiones de tipo factor de von Willebrand con seis residuos de cistina, y seis dominios de tipo EGF. También se divulga la transformación de las células para aumentar la producción de NELL-1. Los ácidos nucleicos que expresan NELL-1 (por ejemplo, el/los ADNc) pueden clonarse en vectores de terapia génica que son competentes para transfectar células (tales como células de ser humano o de otros mamíferos) *in vitro* y/o *in vivo*.

25

**[0016]** El documento US5831058 enseña un método de expresión de un péptido funcional en una célula de mamífero, comprendiendo dicho método proporcionar unas construcciones de ácidos nucleicos que codifican un péptido NELL1 en fase con el péptido señal de secreción de NELL1, transfectar células CHO con el ácido nucleico para formar una línea celular, y cultivar la línea celular en condiciones que permitan la expresión del NELL1. Aunque este documento cita la proteína NRP1, esta parece ser la misma que NELL1.

30

**[0017]** El documento WO2004072100 divulga unos polipéptidos NELL1 y NELL2 que comprenden un péptido señal de secreción y un péptido señal de secreción de insecto, respectivamente, útiles para el tratamiento de un paciente para aumentar la formación de hueso intramembranoso, y para inducir la formación ósea. También se divulga un método para la expresión de un péptido funcional en una célula de mamífero que implica proporcionar una construcción de ácidos nucleicos que incluye al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL1 en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal de secreción o péptido NELL2 y un ácido nucleico que codifica un péptido señal de secreción en fase con el péptido NELL2, transfectar la célula de mamífero y la célula de insecto con una construcción de ácidos nucleicos, cultivar la célula de mamífero y la célula de insecto en condiciones que permitan la expresión del péptido NELL1 y el péptido NELL2, recoger el péptido NELL1 y NELL2 secretado de la línea celular, purificar el péptido NELL1 y NELL2 y ensayar la actividad de NELL1 para inducir la formación de hueso y del péptido NELL2 para promover la supervivencia de las células neuronales. En una realización, el péptido señal de secreción puede ser un péptido señal de secreción de un péptido señal de interferón-gamma equino, un péptido señal de lisozima humana y/o de pollo. Para el sistema de expresión de un mamífero, también puede usarse una secuencia conductora de protripsina.

35

40

45

50

**[0018]** Por lo tanto existe una necesidad continua de un método y un sistema para la producción de péptidos NELL.

### Resumen de la invención

55

**[0019]** La presente invención se refiere a un método de expresión de un péptido en una célula de mamífero que comprende:

proporcionar una construcción de ácidos nucleicos que incluye al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal no de insecto;

60

transfectar una célula de mamífero con la construcción de ácidos nucleicos;

cultivar la célula de mamífero en condiciones que permitan la expresión del péptido NELL,

65

recoger una solución en bruto que comprende el péptido NELL secretado de la célula de mamífero; y

purificar el péptido NELL,

en el que el péptido señal no de insecto es un péptido señal de secreción no de insecto; y

5 en el que purificar comprende someter la solución en bruto a un proceso de cromatografía de intercambio catiónico para obtener un péptido NELL purificado, en el que dicho proceso de cromatografía de intercambio catiónico comprende un medio que comprende un ion metálico que tiene dos o más cargas, en el que dichos iones metálicos se incluyen en una solución tampón o solución de elución.

10 **[0020]** La célula de mamífero puede ser, *por ejemplo*, una célula de ovario de hámster chino. El ácido nucleico codifica el NELL 1 o NELL 2 o ambos.

**[0021]** En algunas realizaciones, el método de las diversas realizaciones anteriores adicionalmente puede comprender el ensayo de la actividad del péptido NELL2 para inducir la formación ósea.

15

**[0022]** El acto de purificación puede ser cualquier etapa de purificación de una proteína o péptido. En algunas realizaciones, el acto de purificación incluye la purificación por cromatografía.

20 **[0023]** En algunas realizaciones, la presente invención divulga una construcción de ácidos nucleicos para la expresión de un péptido NELL en una célula de mamífero. La construcción de ácidos nucleicos comprende al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal de secreción que es un péptido señal de secreción no de insecto. El ácido nucleico codifica NELL1 o NELL2. En algunas realizaciones, la célula de mamífero puede ser una célula CHO.

25 **[0024]** En algunas realizaciones, la presente invención divulga una línea celular de mamífero para la expresión de un péptido NELL. La línea celular comprende una construcción de ácidos nucleicos que comprende al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal de secreción que es un péptido señal de secreción no de insecto. El ácido nucleico codifica NELL 1 o NELL 2. En algunas realizaciones, la célula de mamífero puede ser una célula CHO.

30

**[0025]** En algunas realizaciones, la presente invención divulga un polipéptido que comprende un péptido NELL y un péptido señal de secreción no de insecto.

35 **[0026]** En algunas realizaciones, la célula de mamífero puede ser una célula de riñón embrionario humano, tal como HEK-293.

**[0027]** La presente invención divulga un método de purificación de un péptido NELL, que comprende proporcionar una solución en bruto que contiene un péptido NELL, y someter a la solución en bruto a una cromatografía de membrana para obtener un péptido NELL purificado.

40

**[0028]** En algunas realizaciones, la cromatografía de membrana es una cromatografía de membrana de intercambio aniónico o cromatografía de membrana de intercambio catiónico.

45 **[0029]** La presente invención divulga un método de purificación de un péptido NELL, que comprende proporcionar una solución en bruto que contiene un péptido NELL, y someter a la solución en bruto a un proceso de cromatografía para obtener un péptido NELL purificado, en el que el proceso de cromatografía comprende un medio que comprende un ion metálico que tiene dos o más cargas. En algunas realizaciones, el ion metálico es un ion calcio. El péptido NELL puede ser un péptido NELL-1 o un péptido NELL-2.

## 50 **Breve descripción de los dibujos**

### **[0030]**

55 Las Figuras 1A-1D (SEQ ID NO: 609 y 610) ilustran una construcción de ácidos nucleicos de péptido señal-NELL1-FLAG. La secuencia de aminoácidos subrayada es de un péptido señal de la melitina. El péptido NELL1 es de un péptido NELL1 de rata.

La Figura 2A es una ilustración de un gel de SDS-PAGE teñido con CBB del eluato de la UnoQ que contiene el péptido NELL1 purificado.

60 La Figura 2B muestra un Western blot usando un anticuerpo anti-FLAG que representa la expresión NELL1-FLAG en referencia a una escala de proteínas.

La Figura 2C es una ilustración de un gel de SDS-PAGE teñido con CBB del eluato de la UnoQ que contiene NELL1-FLAG.

La Figura 2D muestra un Western blot usando un anticuerpo anti-FLAG que representa la expresión NELL1-FLAG.

65 La Figura 3A (SEQ ID NO: 611 y 613) representa la secuencia de ácidos nucleicos de la construcción de ADNc y

las secuencias de aminoácidos de tres péptidos señal diferentes que se usaron para las construcciones.

La Figura 3B es un Western blot con un anticuerpo anti-c-myc que detecta la secreción de NELL1 de transfecciones con diferentes construcciones después de la inmunoprecipitación usando agarosa anti-c-myc.

5 La Figura 3C es un Western blot con anticuerpos anti-c-myc o anti-NELL1 humano de ratón que detectan la secreción de NELL1 después de la inmunoprecipitación usando sefarsa activada con NHS con anticuerpo anti-Nell-1 humano de conejo.

Las Figuras 4A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL1 (homo sapiens) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 1 y 2).

10 Las Figuras 5A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL1 (rattus norvegicus) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 3 y 4).

Las Figuras 6A-F muestran la secuencia de nucleótidos de NELL1 (Mus musculus) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 5 y 6).

Las Figuras 7A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL2 (homo sapiens) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 7 y 8).

15 Las Figuras 8A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL2 (rattus norvegicus) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 9 y 10).

Las Figuras 9A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL2 (Mus musculus) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 11 y 12).

20 Las Figuras 10A-D muestran la secuencia de nucleótidos de NELL2 (Gallus gallus) y la secuencia de aminoácidos correspondiente (SEQ ID NO: 13 y 14).

## Descripción detallada

### Definiciones

25

**[0031]** Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” pueden usarse de manera intercambiable para referirse a un polímero de residuos aminoácidos. Los términos pueden aplicarse a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos aminoácidos son un análogo químico artificial de un aminoácido correspondiente de origen natural, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural.

30

**[0032]** El término “anticuerpo” puede incluir diversas formas de anticuerpos modificados o alterados, tales como una inmunoglobulina intacta, un fragmento Fv que contiene solo las regiones variables de la cadena ligera y pesada, un fragmento Fv unido por un enlace disulfuro, un fragmento Fab o  $F(ab')^2$  que contiene las regiones variables y partes de las regiones constantes, un anticuerpo de cadena sencilla y similares. Un anticuerpo puede incluir moléculas intactas así como fragmentos de las mismas, tales como, Fab y  $F(ab')^2$ , y/o anticuerpos de cadena sencilla (por ejemplo Fvcs) que pueden unirse a un determinante epitópico. Un anticuerpo puede ser de origen animal, por ejemplo, un ratón o rata, o de ser humano, o puede ser quimérico o humanizado. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales (Acm), tales como anticuerpos monoclonales con especificidad para un polipéptido codificado por una proteína NELL1 o NELL 2.

40

**[0033]** La expresión “agente de captura” se refiere a moléculas que se unen específicamente a otras moléculas para formar un complejo de unión, tal como, pero sin limitación, un complejo anticuerpo-antígeno, un complejo lectina-carbohidrato, un complejo ácido nucleico-ácido nucleico o un complejo biotina-avidina.

45

**[0034]** La expresión “se une específicamente” se refiere a la propiedad de unión de una biomolécula (por ejemplo, una proteína, ácido nucleico, anticuerpo, etc.), que es determinante de la presencia de tal biomolécula en una población heterogénea de moléculas (por ejemplo, proteínas y otros componentes biológicos). Por lo tanto, en condiciones específicas (por ejemplo, condiciones de inmunoensayo en el caso de un anticuerpo o condiciones de hibridación rigurosas en el caso de un ácido nucleico), el ligando o anticuerpo especificado se une específicamente a su molécula “diana” particular y no se unirá en una cantidad significativa a otras moléculas presentes en la muestra.

50

**[0035]** Las expresiones “ácido nucleico” u “oligonucleótido” se refieren a al menos dos nucleótidos unidos covalentemente entre sí. Un ácido nucleico de la presente invención puede ser de cadena sencilla o de cadena doble y puede contener enlaces fosfodiéster, aunque en algunos casos, pueden incluirse análogos de ácidos nucleicos que pueden tener cadenas principales alternativas, que comprenden, por ejemplo, enlaces fosforamida, fosforotioato, fosforoditioato, ometilfosforoamidita, y/o cadenas principales y enlaces de ácidos nucleicos de péptidos. Los ácidos nucleicos análogos pueden tener cadenas principales positivas y/o cadenas principales sin ribosa. Los ácidos nucleicos también pueden incluir uno o más azúcares carbocíclicos. Pueden realizarse modificaciones de la cadena principal de ribosa-fosfato para facilitar la adición de restos adicionales, tales como etiquetas, o para aumentar la estabilidad y vida media de tales moléculas en medios fisiológicos, por ejemplo.

60

**[0036]** La expresión “hibridación específica” se refiere a la unión, formación de dúplex o hibridación preferente de una molécula de ácido nucleico a una secuencia de nucleótidos particular en condiciones rigurosas, incluyendo condiciones en las que una sonda puede hibridarse preferentemente a su subsecuencia diana, y puede hibridarse en menor medida a otras secuencias.

65

**[0037]** La expresión “ADNc de NELL1” se refiere a las SEQ ID NO: 1, 3 y 5, y “ADNc de NELL 2” puede referirse a las SEQ ID NO: 7, 9, 11 y 13.

#### Péptidos NELL

5

**[0038]** NELL 1 es un péptido de 810 aa (aminoácidos), distribuido principalmente en el hueso. En los adultos, el NELL1 se expresa a niveles elevados en los huesos craneofaciales, y a niveles más bajos en los huesos largos. El NELL1 tiene papeles conocidos en la diferenciación de los osteoblastos, la formación ósea y la regeneración ósea. El NELL1 tiene reglas conocidas en la formación de tejidos de cartílago sin formar hueso.

10

**[0039]** NELL 2 es un péptido de 816 aa, distribuido en células neuronales y en el cerebro.

**[0040]** El gen de NELL 1 de ser humano incluye al menos 3 elementos de respuesta a Cbfa1 en la región promotora. El Cbfa1 se une específicamente a estos elementos de respuesta.

15

**[0041]** La expresión del NELL1 puede estar bajo el control de estos factores de transcripción expresados de forma endógena al menos en preosteoblastos, osteoblastos y condrocitos hipertróficos en el desarrollo y en la edad adulta. La disostosis cleidocraneal es un defecto en el desarrollo craneal que se cree que se produce al menos en parte por la alteración del Cbfa.

20

**[0042]** Un péptido NELL1 puede estar codificado por el gen o el ADNc de NELL1 e incluye la SEQ ID NO: 2, 4 y 6. El péptido NELL1 puede incluir un fragmento del péptido NELL1 que conserva la capacidad de inducir la diferenciación de células osteogénicas, la diferenciación de osteoblastos o la formación ósea. En algunas realizaciones, el péptido NELL1 puede incluir un fragmento del péptido NELL 1 que conserva la capacidad de inducir la formación de cartílago sin formación ósea. Un péptido NELL2 puede estar codificado por el gen o el ADNc de NELL2 e incluye la SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14. El péptido NELL2 puede incluir fragmentos del péptido NELL2 que conservan una actividad similar a la secuencia del péptido NELL2 completa.

25

**[0043]** En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del péptido NELL puede seleccionarse del grupo que incluye, pero sin limitación NELL1 de ser humano (SEQ ID NO: 2), NELL1 de rata (SEQ ID NO: 4), NELL1 de ratón (SEQ ID NO: 6), o NELL2 de ser humano (SEQ ID NO: 8), NELL2 de rata (SEQ ID NO: 10), NELL2 de ratón (SEQ ID NO: 12), NELL2 de pollo (SEQ ID NO: 14). La secuencia de aminoácidos también puede incluir secuencias tales como las que tienen una similitud sustancial, tales como secuencias que tienen al menos una similitud de secuencia de aproximadamente el 75 % con cualquier parte de las secuencias indicadas anteriormente, o que

30

35

**[0044]** El término “derivado”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto químico o biológico o material derivado de un péptido NELL, equivalentes estructurales de los mismos o equivalentes conformacionales de los mismos. Por ejemplo, tal derivado puede incluir cualquier forma de profármaco, forma pegilada, o cualquier otra forma de un péptido NELL que reproduce el péptido NELL más estable o más osteófilo o lipófilo. En algunas realizaciones, el derivado puede ser un péptido NELL fijado a un poli(etilenglicol), un poli(aminoácido), una cadena corta de hidrocarbilo que tiene carbonos C1-C20, o un polímero biocompatible. En algunas realizaciones, el término “derivado” puede incluir miméticos del péptido NELL. Tal como se usa en el presente documento, el término “mimético” se refiere a un péptido que tiene al menos un enlace no peptídico en su

40

45

cadena principal. Un enlace peptídico es un enlace químico formado entre el grupo ácido carboxílico de una molécula de aminoácido y el grupo amino de otra molécula de aminoácido. Un mimético del péptido NELL puede ser cualquier compuesto que presenta al menos una o más de las funciones de formación ósea, reparación ósea, formación de cartílago y/o reparación de cartílago de un péptido NELL.

50

**[0045]** Los métodos sintéticos para la fabricación de miméticos del péptido son bien conocidos en la técnica. A continuación se describe un ejemplo del procedimiento básico para la síntesis de un péptido, incluyendo unos miméticos del péptido:

55

Antes de que comience la síntesis del péptido, el amino terminal del aminoácido (material de partida) puede protegerse con FMOC (9-fluorometil carbamato) u otros grupos protectores, y se usa un soporte sólido tal como una resina de Merrifield (aminos libres) como iniciador. Después, se llevan a cabo las reacciones de la etapa (1) a través de las de la etapa (3) y se repiten hasta que se obtiene el péptido deseado: (1) un amino libre se hace reaccionar con un carboxilo terminal usando la química de la carbodiimida, (2) la secuencia de aminoácidos se purifica, y (3) el grupo protector, por ejemplo, el grupo protector FMOC, se retira en condiciones ligeramente

60

ácidas, para producir un amino libre. Después el péptido puede escindirse de la resina para producir un péptido independiente o miméticos del péptido.

#### Sistemas que expresan los péptidos NELL

**[0046]** En general, el método de la invención incluye proporcionar una secuencia de ácidos nucleicos que codifica

65

un péptido NELL, tal como el péptido NELL1 o NELL2, en fase con una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido señal no de insecto.

5 **[0047]** En una realización, el método puede incluir la transfección de una línea celular de insecto con una construcción de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL; y el cultivo de la línea celular de insecto en condiciones que permitan la expresión y/o secreción del péptido NELL. Por ejemplo, la línea celular puede transfectarse transitoria o establemente con la construcción de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL.

10 **[0048]** En una realización, el método puede incluir proporcionar una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 o NELL2. La secuencia de ácidos nucleicos puede ser un ADNc o ADN genómico, que codifica al menos una parte funcional de un péptido NELL. Por ejemplo, la secuencia de ácidos nucleicos puede seleccionarse del grupo que incluye, pero sin limitación NELL1 de ser humano (SEQ ID NO: 1), NELL1 de rata (SEQ ID NO: 3), NELL1 de ratón (SEQ ID NO: 5), o NELL2 de ser humano (SEQ ID NO: 7), NELL2 de rata (SEQ ID NO: 9), NELL2 de ratón (SEQ ID NO: 11), NELL2 de pollo (SEQ ID NO: 13). En algunas  
15 realizaciones, la secuencia de ácidos nucleicos también puede incluir secuencias tales como las que tienen una similitud de secuencia sustancial, tales como secuencias que tienen al menos una similitud de secuencia de aproximadamente el 75 % con cualquier parte de las secuencias indicadas anteriormente.

20 **[0049]** Adicionalmente, el ácido nucleico puede incluir un vector de expresión para la expresión de la secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 o NELL2. Por ejemplo, el vector de expresión puede ser el PLZT/V5-His (Invitrogen), y los marcadores selectivos también puede incluir blastidina y neomicina.

25 **[0050]** Dichos sistemas de expresión pueden incluir un vehículo tal como un vehículo vírico o un vector vírico, un vehículo peptídico o una molécula de polímero corta.

30 **[0051]** Las construcciones de ácidos nucleicos pueden comprender vectores de expresión y clonación que deberían contener un gen de selección, también denominado marcador seleccionable, tal como un gen que codifica una proteína necesaria para la supervivencia o crecimiento de una célula huésped transformada con el vector. La presencia de este gen asegura que cualquier célula huésped que elimina el vector no obtendrá una ventaja en el crecimiento o reproducción sobre los huéspedes transformados. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, (b) complementan las deficiencias auxotróficas.

35 **[0052]** Adicionalmente, la secuencia de ácidos nucleicos también puede incluir ácidos nucleicos adicionales que codifican productos del reportero para monitorizar los niveles de expresión de genes, o codifican las etiquetas de los péptidos que pueden visualizarse usando métodos conocidos en la técnica para monitorizar los niveles de expresión de los péptidos. Las secuencias adicionales pueden seleccionarse para no interferir con la expresión del ácido nucleico, o la funcionalidad del producto peptídico expresado.

40 **[0053]** Se reconoce un promotor por el organismo huésped y se une operativamente al ácido nucleico que codifica el NELL. Los promotores son secuencias no traducidas localizadas aguas arriba del codón de inicio de un gen estructural (en general dentro de aproximadamente 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción y traducción del ácido nucleico bajo su control, incluyendo promotores inducibles y constitutivos. Los promotores inducibles son  
45 promotores que inician niveles aumentados de transcripción del ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, por ejemplo, la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio en la temperatura. En la actualidad son bien conocidos un gran número de promotores reconocidos por una variedad de potenciales células huésped.

50 **[0054]** Un ácido nucleico puede unirse operativamente cuando se coloca en una relación funcional con otra secuencia de ácidos nucleicos. Por ejemplo, un ADN para una presecuencia o líder de secreción se une operativamente a un ADN para un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador se une operativamente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión al ribosoma se une operativamente a una secuencia codificante si  
55 se coloca para facilitar la traducción.

**[0055]** Puede expresarse un péptido NELL en cualquier sistema biológico. Por ejemplo, puede expresarse un péptido NELL en un sistema bacteriano, un sistema de levadura, un sistema de planta o un sistema animal.

60 **[0056]** En algunas realizaciones, puede expresarse un péptido NELL en un sistema de expresión libre de células bien conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, los sistemas de traducción de proteínas libres de células de *E. coli* o los sistemas de traducción de proteínas libres de células de germen de trigo.

65 **[0057]** En algunas realizaciones, puede expresarse un péptido NELL en sistemas celulares de plantas transgénicas derivadas del tabaco, maíz, arroz o soja.



**[0058]** En algunas realizaciones, puede expresarse un péptido NELL en células de insecto. Los péptidos NELL1 y NELL2 expresados en un sistema de insecto son formas funcionales de la proteína.

**[0059]** Las células COS7 pueden usarse para producir proteínas NELL1 y NELL2 a niveles bajos, tales como aproximadamente 10 microgramos por litro de medio, pero requieren un medio que contenga suero para la expresión. Tal como para los péptidos señal, los péptidos señal endógenos de NELL1 y NELL2 permiten la expresión en las células COS7.

**[0060]** En una realización, la invención incluye un método para la expresión de un péptido NELL funcional, tal como un péptido NELL1 o NELL2, usando una línea celular de insecto. En una realización, la célula de insecto puede ser una célula High Five, Sf9 y otras células Sf.

**[0061]** En una realización, la invención puede incluir una construcción de ácidos nucleicos para la expresión de un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 y/o NELL2 en una célula de insecto. La secuencia de ácidos nucleicos puede ser un ADNc o un ADN genómico, que codifica al menos una parte funcional de un péptido NELL. Por ejemplo, la secuencia de ácidos nucleicos puede seleccionarse del grupo que incluye, pero sin limitación NELL1 de ser humano (SEQ ID NO: 1), NELL1 de rata (SEQ ID NO: 3), NELL1 de ratón (SEQ ID NO: 5), o NELL2 de ser humano (SEQ ID NO: 7), NELL2 de rata (SEQ ID NO: 9), NELL2 de ratón (SEQ ID NO: 11), NELL2 de pollo (SEQ ID NO: 13). La secuencia de ácidos nucleicos también puede incluir secuencias tales como las que tienen una similitud de secuencia sustancial, tales como las secuencias que tienen al menos una similitud de secuencia de aproximadamente el 75 % con cualquier parte de las secuencias indicadas anteriormente.

**[0062]** En una realización, la invención puede incluir una construcción de ácidos nucleicos para la expresión de un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 y/o NELL2 en una célula de mamífero tal como una célula de ovario de hámster chino (célula CHO). La secuencia de ácidos nucleicos puede ser un ADNc o un ADN genómico, que codifica al menos una parte funcional de un péptido NELL. Por ejemplo, la secuencia de ácidos nucleicos puede seleccionarse del grupo que incluye, pero sin limitación NELL1 de ser humano (SEQ ID NO: 1), NELL1 de rata (SEQ ID NO: 3), NELL1 de ratón (SEQ ID NO: 5), o NELL2 de ser humano (SEQ ID NO: 7), NELL2 de rata (SEQ ID NO: 9), NELL2 de ratón (SEQ ID NO: 11), NELL2 de pollo (SEQ ID NO: 13). En algunas realizaciones, la secuencia de ácidos nucleicos también puede incluir secuencias tales como las que tienen una similitud de secuencia sustancial, tales como las secuencias que tienen al menos una similitud de secuencia de aproximadamente el 75 % con cualquier parte de las secuencias indicadas anteriormente.

**[0063]** En una realización, la invención puede incluir células que expresan péptidos NELL funcionales. Por ejemplo, la célula puede ser una célula CHO. En una realización, la célula puede transfectarse con una construcción de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL. Por ejemplo, la línea celular puede transfectarse transitoria o establemente con la construcción de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL. En una realización, los ácidos nucleicos que expresan NELL (por ejemplo, el/los ADNc) pueden clonarse en el vector de expresión del gen o partículas virales que son competentes para transfectar células (tales como células de insecto o células de ovario de hámster chino (células CHO)).

**[0064]** La construcción de ácidos nucleicos también puede incluir una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 o NELL2, en fase con una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido señal no de insecto que es un péptido señal de secreción no de insecto.

**[0065]** En una realización, la invención puede incluir células que expresan péptidos NELL funcionales, y que pueden secretar proteínas funcionales.

**[0066]** En una realización, la invención puede incluir un polipéptido (secuencia de aminoácidos) que comprende un péptido NELL, tal como un péptido NELL1 o NELL2, y puede incluir un péptido señal de secreción no de insecto.

#### Péptido señal de secreción no de insecto

**[0067]** Un péptido señal de secreción no de insecto útil para su uso en un sistema de expresión de péptidos NELL (por ejemplo, una célula de mamífero tal como una célula CHO) puede ser cualquier péptido señal de secreción. Tal péptido señal de secreción no de insecto puede ser, por ejemplo, un péptido señal de secreción de planta, o un péptido señal de secreción de animal, por ejemplo, un péptido señal de secreción de mamífero tal como un péptido señal de secreción de ser humano. Diversos péptidos señal de secreción pueden encontrarse en diversas fuentes accesibles al público, por ejemplo, <http://proline.bic.nus.edu.sg/spdb/download.html>

**[0068]** Los péptidos señal de secreción de ser humano están bien documentados. Los ejemplos de péptidos señal de secreción de ser humano incluyen, pero sin limitación, péptido señal de secreción de ser humano 1A02, péptido señal de secreción de ser humano 1A11, péptido señal de secreción de ser humano 1A25, péptido señal de secreción de ser humano 1A26, péptido señal de secreción de ser humano 1A30, péptido señal de secreción de ser humano 1A31, péptido señal de secreción de ser humano 1A33, péptido señal de secreción de ser humano 1A68,









**[0069]** Las secuencias de estos péptidos señal de secreción son las siguientes:

1A02\_HUMANO SPdb195 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 15) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1A11\_HUMANO SPdb208 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 16) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 5 1A25\_HUMANO SPdb276 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 17) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1A26\_HUMANO SPdb277 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 18) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1A30\_HUMANO SPdb279 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 19) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTHTWA  
 1A31\_HUMANO SPdb280 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 20) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1A33\_HUMANO SPdb282 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 21) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 10 1A68\_HUMANO SPdb287 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 22) MAVMAPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1A80\_HUMANO SPdb290 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 23) MAVMPPRTLVLVLLSGALALTQTWA  
 1B07\_HUMANO SPdb298 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 24) MLVMAPRTLVLVLLSAALALTETWA  
 1B15\_HUMANO SPdb302 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 25) MRVTAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1B37\_HUMANO SPdb306 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 26) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 15 1B40\_HUMANO SPdb309 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 27) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 1B47\_HUMANO SPdb315 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 28) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 1B48\_HUMANO SPdb316 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 29) MLVMAPRTLVLVLLSAALALTETWA  
 1B57\_HUMANO SPdb325 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 30) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 1B59\_HUMANO SPdb327 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 31) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 20 1B78\_HUMANO SPdb330 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 32) MRVTAPRTLVLVLLWGAVALTETWA  
 1C03\_HUMANO SPdb340 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 33) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C04\_HUMANO SPdb342 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 34) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C05\_HUMANO SPdb343 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 35) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C07\_HUMANO SPdb345 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 36) MRVMAPRALLVLLSGGLALTETWA  
 25 1C14\_HUMANO SPdb348 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 37) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C15\_HUMANO SPdb349 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 38) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C16\_HUMANO SPdb350 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 39) MRVMAPRTLVLVLLSGALALTETWA  
 1C17\_HUMANO SPdb351 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 40) MRVMAPQALLVLLSGALALLETWA  
 1C18\_HUMANO SPdb352 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 41) MRVMAPRALLVLLSGGLALTETWA  
 30 2B11\_HUMANO SPdb440 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 42)  
 MVCLKLPGGSCMTALVTLMVLSSPLALA  
 2B14\_HUMANO SPdb441 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 43)  
 MVCLKFPGGSCMAALVTLMVLSSPLALA  
 2B17\_HUMANO SPdb442 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 44)  
 35 MVCLKLPGGSCMAALVTLMVLSSPLALA  
 2B1A\_HUMANO SPdb445 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 45)  
 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALA  
 2B1B\_HUMANO SPdb446 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 46)  
 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMVLSSPLALA  
 40 2B32\_HUMANO SPdb449 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 47)  
 MVCLKLPGGSSLAALVTLMVLSSRLAFA  
 2DOB\_HUMANO SPdb458 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 48)  
 MGSWVPPWALLVNLTRLDDSSMTQG  
 7B2\_HUMANO SPdb1113 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 49)  
 45 MVSRMVSTMLSGLLFWLASGWTPAFA  
 A1AT\_HUMANO SPdb1182 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 50) MPSSVSWGILLLAGLCLLPVPSLA  
 A2GL\_HUMANO SPdb1223 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 51)  
 MSSWSRQRPKSPGGIQPHVSRTLFLLLLLAASAWG  
 A2MG\_HUMANO SPdb1225 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 52) MGKNKLLHPSLVLLLVLLPTDA  
 50 ABP1\_HUMANO SPdb2047 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 53) MPALGWAVAAILMLQTAMA  
 ACET\_HUMANO SPdb2859 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 54)  
 MGQGWATAGLPSLLFLLLCYGHPLLPSQEA  
 ACHB\_HUMANO SPdb2984 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 55) MTPGALLMLLGGALGAPLAPGVRG  
 ACHE\_HUMANO SPdb2999 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 56) MARAPLGVLVLLGLLGRGVG  
 55 ACRO\_HUMANO SPdb4311 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 57) MVEMLPAILLVLAHSVVA  
 ADA32\_HUMANO SPdb5197 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 58) MFRLWLLLAGLCGLLA  
 ADIPO\_HUMANO SPdb5938 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 59) MLLLGAVLLLLALPGHDQ  
 ADML\_HUMANO SPdb5966 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 60) MKLVSVALMYLGSFLGADT  
 AGAL\_HUMANO SPdb6382 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 61)  
 60 MQLRNPELHLGCALALRFLALVSWDIPGARA  
 AGR2\_HUMANO SPdb6560 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 62) MEKIPVSAFLLLVALSYLEA  
 AGR3\_HUMANO SPdb6563 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 63) MMLHSALGLCLLVTVSSNLA  
 AMBP\_HUMANO SPdb8414 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 64) MRSLGALLVLLSACLAVSA  
 AMTN\_HUMANO SPdb9141 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 65) MRSTILLFCLLGSTRS  
 65 ANF\_HUMANO SPdb9494 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 66) MSSFSTTVSFLVLLAFQLLQTRA

ES 2 595 364 T3

ANGI\_HUMANO SPdb9521 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 67) MVMGLGVLLLVFVLGLGLTPPTLA  
 ANGL3\_HUMANO SPdb9540 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 68) MFTIKLLLFIVPLVIS  
 ANGL7\_HUMANO SPdb9551 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 69)  
 MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWL  
 5 ANGT\_HUMANO SPdb9580 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 70)  
 MRKRAPQSEMAPAGVSLRATILCLLAWAGLAAG  
 ANPRA\_HUMANO SPdb9903 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 71)  
 MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLLPPLLLLLRGSHA  
 APOA2\_HUMANO SPdb10884 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 72) MKLLAATVLLLTICSLEG  
 10 APOA4\_HUMANO SPdb10891 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 73) MFLKAWLTLALVAVAGARA  
 APOA\_HUMANO SPdb10900 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 74) MEHKEVLLLLLFLKSAAP  
 APOC1\_HUMANO SPdb10907 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 75)  
 MRLFLSLPVLVVLSIVLEGPAQAQ  
 APOC2\_HUMANO SPdb10917 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 76) MGTRLLPALFLVLLVLFGEVQGG  
 15 APOC3\_HUMANO SPdb10924 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 77) MQPRVLLWALLALLASARA  
 APOD\_HUMANO SPdb10936 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 78) MVMLLLLLSALAGLFGAAEG  
 APOE\_HUMANO SPdb10946 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 79) MKVLWAALLVTFLAGCQA  
 APOH\_HUMANO SPdb10966 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 80) MISPVILFSSFLCHVAIA  
 APR3\_HUMANO SPdb11011 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 81)  
 20 MAPHGPGSLTTLVPWAAALLLALGVERALA  
 ASM\_HUMANO SPdb16794 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 82)  
 MPRYGASLRQSCPRSGREQGQDGTAGAPGLLWMGLVLALALALALA  
 ASPG\_HUMANO SPdb17050 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 83) MARKSNLPVLLVPFLLCQALVRC  
 BAMBI\_HUMANO SPdb23773 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 84) MDRHSSYIFIWLQLELCAMA  
 25 BASI\_HUMANO SPdb23850 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 85) MAAALFVLLGFALLGTHGASG  
 BGAL\_HUMANO SPdb24876 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 86) MPGFVLRLLLLLVLVLLGPTRG  
 BGLR\_HUMANO SPdb24971 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 87) MARGSAVAWAALGPLLWGCALG  
 BOC\_HUMANO SPdb25928 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 88)  
 MLRGTMATAWRGMRPEVTLACLLLATAGCFA  
 30 BPIL1\_HUMANO SPdb26090 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 89) MAWASRLGLLLALLLPWGA  
 BPI\_HUMANO SPdb26097 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 90)  
 MRENMARGPCNAPRWVSLMVLVAIGTAVTAA  
 BT3A3\_HUMANO SPdb26592 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 91)  
 MKMASSLAFLLLNHFVSLFLVQLLTPCSA  
 35 BTNL8\_HUMANO SPdb26692 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 92) MALMLSLVLSLLKLGSG  
 C16L2\_HUMANO SPdb27156 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 93) M EAPG PRAL RTALCGGCCCLL  
 LCAQLAVA  
 C1QT5\_HUMANO SPdb27240 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 94) MRPLLVLVLLGLAAG  
 40 C1QT6\_HUMANO SPdb27243 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 95)  
 MVTAALGPVWAALLLFLMCEIPMVEL  
 C1R\_HUMANO SPdb27257 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 96) MWLLYLLVPALFCRAGG  
 C1S\_HUMANO SPdb27262 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 97) MWCIVLFSLLAWVYA  
 C4BPA\_HUMANO SPdb27346 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 98)  
 MHPPKTPSGALHRKRKMAAWPFSRLWKVSDPILFQMTLIAALLPAVLG  
 45 CA187\_HUMANO SPdb27946 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 99)  
 MAGPAIHTAPMLFLVLLPLELSLA  
 CADM3\_HUMANO SPdb28390 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 100)  
 MGAPAAASLLLLLFFACCWAPGGA  
 CAH9\_HUMANO SPdb28555 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 101)  
 50 MAPLCPSPWLPPLIPAPAPGLTVQLLSLLLVVPVHP  
 CALCR\_HUMANO SPdb28726 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 102)  
 MRFTFTSRCLALFLLLNHPTPILP  
 CALRL\_HUMANO SPdb28899 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 103) MEKKCTLYFLVLLPFFMILVTA  
 CALR\_HUMANO SPdb28916 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 104) MLLSVPLLGLLGLAVA  
 55 CAP7\_HUMANO SPdb29157 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 105)  
 MTRLTVLALLAGLLASSRAGSSPLLD  
 CART\_HUMANO SPdb29961 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 106)  
 MESSRVRLPLLGAALLMLPLLGTRA  
 CASA1\_HUMANO  
 60 SPdb29986 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 107) MRLILITCLVAVALA  
 CASB\_HUMANO SPdb30005 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 108) MKVLILACLVALALA  
 CASK\_HUMANO SPdb30048 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 109) MKSFLWNALALTLPLAV  
 CATC\_HUMANO SPdb30354 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 110)  
 MGAGPSLLLAALLLSSGDGAVRC  
 65 CATE\_HUMANO SPdb30381 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 111) MKTLLLLLVLELGEA

CATG\_HUMANO SPdb30393 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 112) MQPLLLLLLAFLLPTGAEA  
 CATW\_HUMANO SPdb30490 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 113) MALTAHPSCLLALLVAGLAQG  
 CBG\_HUMANO SPdb30913 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 114) MPLLLYTCLLWLPTSGLWTVQA  
 5 CBLN3\_HUMANO SPdb31375 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 115)  
 MLGAKPHWLPGLHSPGLPLVLVLLALGAGWA  
 CBLN4\_HUMANO SPdb31377 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 116)  
 MGSGRRALSAPVAVLLVLTLPGLPWWA  
 CBPA1\_HUMANO SPdb31413 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 117) MRGLLVLSVLLGAVFG  
 CBPA3\_HUMANO SPdb31420 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 118) MRLILPVGLIATTLA  
 10 CBPB1\_HUMANO SPdb31459 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 119) MLALLVLVTVALASA  
 CBPN\_HUMANO SPdb31531 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 120) MSDLLSVFLHLLLLFKLVAP  
 CCL11\_HUMANO SPdb32635 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 121) MKVSAALLWLLIAAAFSPQGLA  
 CCL15\_HUMANO SPdb32644 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 122) MKVSVAAALSCLMLVAVLGSQA  
 CCL19\_HUMANO SPdb32652 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 123) MALLLALLLVLTWTSPAPTLS  
 15 CCL1\_HUMANO SPdb32654 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 124) MQIITLALVCLLLAGMWPEVDVS  
 CCL22\_HUMANO SPdb32663 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 125) MARLQTALLVVLVLLAV-  
 ALQATEA  
 CCL24\_HUMANO SPdb32668 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 126)  
 MAGLMTIVTSLLLFLGVCAHHIIPGTS  
 20 CCL2\_HUMANO SPdb32684 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 127) MKVSAALLCLLLIAATFIPQGLA  
 CCL4\_HUMANO SPdb32700 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 128) MKLCVTVLSLLMLVAAFSPALS  
 CCL5\_HUMANO SPdb32709 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 129) MKVSAALAVILIATLALCAPASA  
 CCL7\_HUMANO SPdb32717 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 130) MKASAALLCLLLTAAAFSPQGLA  
 CD180\_HUMANO SPdb33618 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 131)  
 25 MAFDVSCFFWVVLFSAGCKVITS  
 CD1A\_HUMANO SPdb33624 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 132) MLFLLLPLLAVLPGDG  
 CD244\_HUMANO SPdb33672 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 133) MLGQVVTLILLLLLKVYQKGG  
 CD276\_HUMANO SPdb33680 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 134)  
 MLRRRGSPGMGVHGAALGALWFCLTGA  
 30 CD27\_HUMANO SPdb33684 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 135) MARPHPWWLVCVLTGLVGLS  
 CD28\_HUMANO SPdb33689 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 136) MLRLLLALNLFPSIQVTG  
 CD2\_HUMANO SPdb33718 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 137) MSFPCKFVASFLLIFNVSSKGAVS  
 CD320\_HUMANO SPdb33725 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 138)  
 MSGGWMAQVGAWRTGALGLALLLLGLGLEAAA  
 35 CD34\_HUMANO SPdb33729 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 139)  
 MLVRRGARAGPRMPRGWTALCLLSLLPSGFM  
 CD3E\_HUMANO SPdb33763 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 140)  
 MQSGTHWRVVLGLCLLSVGWVGQ  
 CD3G\_HUMANO SPdb33770 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 141) MEQKGKLAVLILAIILLQGTLA  
 40 CD3Z\_HUMANO SPdb33777 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 142) MKWKALFTAAILQAQLPITEA  
 CD45\_HUMANO SPdb33804 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 143) MYLWLKLLAFGFALDTEVFVTG  
 CD5L\_HUMANO SPdb33861 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 144) MALLFSLILAICTRPGFALA  
 CD5\_HUMANO SPdb33872 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 145) MPMGSLQPLATLYLLGMLVASCLG  
 CD83\_HUMANO SPdb33912 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 146) MSRGLQLLLLSCAYSLAPA  
 45 CD8B\_HUMANO SPdb33924 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 147) MRPRLWLLAAQLTVLHGNSV  
 CD99\_HUMANO SPdb33932 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 148) MARGAALALLLFGLLGVLVAAP  
 CEAM1\_HUMANO SPdb34729 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 149)  
 MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTA  
 CER1\_HUMANO SPdb35232 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 150) MHLLLQQLVLLPLGKT  
 50 CERU\_HUMANO SPdb35241 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 151) MKILILGIFLFLCSTPAWA  
 CETP\_HUMANO SPdb35298 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 152) MLAATVLTALLGNAHA  
 CF126\_HUMANO SPdb35387 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 153) MAAALALVAGVLSGAVLPLWS  
 CFAB\_HUMANO SPdb35492 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 15.4)  
 MGSNLSPQLCLMPFILGLLSGGVTT  
 55 CFAH\_HUMANO SPdb35506 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 155) MRLLAKIICMLWAICVA  
 CFAI\_HUMANO SPdb35508 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 156) MKLLHVFLFLCFHLRF  
 CH3L1\_HUMANO SPdb36470 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 157) MGVKASQTGFVLVLLQCCSA  
 CH3L2\_HUMANO SPdb36476 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 158)  
 MGATTMDQKSLWAGVVVLLLLQGGSA  
 60 CHIT1\_HUMANO SPdb37892 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 159) MVRSAVWAGFMVLLMIPWGSA  
 CL3L1\_HUMANO SPdb39759 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 160)  
 MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLS  
 CLC11\_HUMANO SPdb39795 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 161) MQAAWLLGALVVPQLLGFHGHG  
 CLC14\_HUMANO SPdb39798 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 162) MRPAFALCLLWQALWPGPGGG  
 65 CLM1\_HUMANO SPdb40173 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 163) MPLLLTYLLLFWLSGYDIA



CLM9\_HUMANO SPdb40190 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 164) MRLLVLLWGCLLLPGYEA  
 CLUS\_HUMANO SPdb41741 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 165) MMTLTLFVGLLLTWESGQVLG  
 CMA1\_HUMANO SPdb41778 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 166) MLLLPLLLLFLCRAEA  
 5 CMGA\_HUMANO SPdb41825 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 167) MRSAAVLALLLCAGQVTA  
 CO1A1\_HUMANO SPdb42643 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 168) MFSFVDRLLLLLAATALLTHG  
 CO2\_HUMANO SPdb42671 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 169) MGPLMVLFCLLFLYPGLADS  
 CO3\_HUMANO SPdb42683 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 170) MGPTSGPSLLLLLTHLPLALG  
 CO4A2\_HUMANO SPdb42702 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 171)  
 MGRDQRAVAGPALRRWLLGLTVTVG  
 10 CO5A2\_HUMANO SPdb42724 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 172)  
 MMANWAEARPLLILVLLGQFVSIKA  
 CO6A1\_HUMANO SPdb42733 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 173) MRAARALLPLLLQACWTAA  
 CO6\_HUMANO SPdb42741 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 174) MARRSVLYFILLNALINKGQA  
 CO7\_HUMANO SPdb42748 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 175) MKVISLFLVGFIGEFQSFSSA  
 15 CO9A1\_HUMANO SPdb42770 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 176)  
 MKTCWKIPVFFFVCSFLEPWASA  
 CO9\_HUMANO SPdb42781 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 177) MSACRSFAVAICILEISILTA  
 COGA1\_HUMANO SPdb44971 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 178)  
 MWVSWAPGLWLLGLWATFGHG  
 20 COLI\_HUMANO SPdb45068 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 179)  
 MPRSCCSRSGALLLALLQASMEVRG  
 COL\_HUMANO SPdb45103 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 180) MEKILLLLVALSVAYA  
 CR2\_HUMANO SPdb47985 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 181) MGAAGLLGVFLALVAPGVLG  
 CRDL2\_HUMANO SPdb48539 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 182)  
 25 MVPEVRVLSLLGLALLWFPLDSHA  
 CREG1\_HUMANO SPdb48576 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 183)  
 MAGLSRGSARALLAALLASTLLALLVSPARG  
 CRHBP\_HUMANO SPdb48678 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 184)  
 MSPNFKLQCHFIFLTLARGESR  
 30 CRIM1\_HUMANO SPdb48688 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 185)  
 MYLVAGDRGLAGCGHLLVSLGLLLLLLARSGTRA  
 CRIS1\_HUMANO SPdb48712 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 186) MEIKHLLFLVAAACLLPMLSM  
 CRLF1\_HUMANO SPdb48785 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 187)  
 MPAGRRGPAQASARRPPPLLLLLCVLGAPRAGSG  
 35 CRP\_HUMANO SPdb48875 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 188) MEKLLCFLVLTSLSHAFG  
 CSF2R\_HUMANO SPdb49487 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 189) MLLLVTSLLLCELPHPAFLIP  
 CSF2\_HUMANO SPdb49495 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 190) MWLQSLLLLGTVACSIS  
 CSF3R\_HUMANO SPdb49500 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 191)  
 MARLGNCSLTWAALIILLPLGSLE  
 40 CSPG2\_HUMANO SPdb50031 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 192) MFINIKSILWMCSTLIVTHA  
 CST9L\_HUMANO SPdb50299 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 193)  
 MLGLPWKGGLSWALLLLLSQILLIYA  
 CST9\_HUMANO SPdb50302 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 194)  
 MSSPQRRKAMPWALSLLLMGFQLLVTYA  
 45 CTHR1\_HUMANO SPdb50661 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 195)  
 MRPQGPAAASPQRLRGLLLLLLQLPAPSSA  
 CTRB1\_HUMANO Pdb50822 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 196) MAFLWLLSCWALLGTTFG  
 CXCL7\_HUMANO SPdb52153 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 197)  
 MSLRLDTTPSCNSARPLHALQVLLLLSLLTALA  
 50 CXL10\_HUMANO SPdb52338 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 198) MNQTAILICCLIFLTLSGIQG  
 CYTC\_HUMANO SPdb56121 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 199)  
 MAGPLRAPLLLLAILAVALAVSPAAG  
 CYTL1\_HUMANO SPdb56131 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 200) MRTPGPLPVLVLLLAGAPAARP  
 CYTN\_HUMANO SPdb56136 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 201) MAQHLSTLLLLLATLAVALA  
 55 CYTS\_HUMANO SPdb56151 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 202) MARPLCTLLLLMATLAGALA  
 CYTT\_HUMANO SPdb56153 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 203) MAWPLCTLLLLLATQAVALA  
 D103A\_HUMANO SPdb56224 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 204) MRIHYLLFALLFLVLPVPGHG  
 DB127\_HUMANO SPdb57844 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 205) MGLFMIIALLFQKPTVTEQ  
 DCD\_HUMANO SPdb58564 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 206) MRFMTLLFLTALAGALVCA  
 60 DEF1\_HUMANO SPdb60113 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 207) MRTLAILAAILLVALQAQA  
 DKK1\_HUMANO SPdb62795 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 208)  
 MMALGAAGATRVFVAMVAAALGGHPLLGVSA  
 DKK3\_HUMANO SPdb62800 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 209) MQRLGATLLCLLLAAVPTAP  
 DKK4\_HUMANO SPdb62802 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 210) MVAAVLLGLSWLCSPLGA  
 65 DLK\_HUMANO SPdb62960 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 211) MTATEALLRVLLLLLAFGHSTYG

DLL4\_HUMANO SPdb62971 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 212)  
 MAAASRSASGWALLLLVALWQQRAAG  
 DNAS1\_HUMANO SPdb64678 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 213) M RG M  
 KLLGALLALAALLQGAVS  
 5 ECP\_HUMANO SPdb69940 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 214)  
 MVPKLFTSQICLLLLGLMGVEGSLHA  
 EDAR\_HUMANO SPdb70101 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 215)  
 MAHVGDCTQTPWLPVLVVSLMCSARA  
 10 EFNB1\_HUMANO SPdb71207 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 216)  
 MARPGQRWLKWLWAMVVWALCRLATP  
 EFNB3\_HUMANO SPdb71214 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 217)  
 MGPPHSGPGGVRV GALLLLGVLGLVSG  
 EGFL8\_HUMANO SPdb72652 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 218)  
 MGSRAELCTLLGGFSFLLLLIPGEG  
 15 EGFR\_HUMANO SPdb72662 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 219)  
 MRPSGTAGAALLALLAALCPASRA  
 EGLN\_HUMANO SPdb72697 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 220)  
 MDRGTLPLAVALLLASCALSPTSLA  
 20 ELA2A\_HUMANO SPdb73024 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 221) MIRTLLLSTLVAGALS  
 ELA2B\_HUMANO SPdb73028 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 222) MIRTLLLSTLVAGALS  
 ELAF\_HUMANO SPdb73040 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 223) MRASSFLIWFLIAGTLVLEA  
 ENPL\_HUMANO SPdb75253 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 224) MRALWVLGLCCVLLTFGSVRA  
 ENPP7\_HUMANO SPdb75282 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 225) MRGLAVLLTVALATLLAPGAG  
 25 EPGN\_HUMANO SPdb75639 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 226) MALGVPIVSYLLFNAMTALTEE  
 EPHB1\_HUMANO SPdb75671 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 227) MALDYLLLLLLASAVAA  
 EPHB6\_HUMANO, SPdb75686 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 228) MVCSLWVLLLVSSVLA  
 EPOR\_HUMANO SPdb75734 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 229)  
 MDHLGASLWPQVGSLLCLLLAGAAW  
 30 EPO\_HUMANO SPdb75747 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 230)  
 MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPLV LG  
 ESAM\_HUMANO SPdb76640 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 231)  
 MISLPGPLVTNLLRFLFLGLSALAPPSRA  
 EST1\_HUMANO SPdb76818 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 232) MWLRAFILATLSASAAWG  
 35 F13B\_HUMANO SPdb78523 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 233) MRLKNLTFIILLISGELYA  
 FA11\_HUMANO SPdb78712 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 234) MIFLYQVVHFILFTSVSG  
 FA5\_HUMANO SPdb78865 Homo sapiens (Ser humano)(SEQ ID NO: 235)  
 MFPGCPRLLWVVLGTSWVWGWGSQGTEA  
 FA8\_HUMANO SPdb78981 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 236) MQIELSTCFFLCLLRFCFS  
 FCGR1\_HUMANO SPdb81611 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 237) MWFLTLLLVVWVVDG  
 40 FCGRN\_HUMANO SPdb81622 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 238)  
 MGVPRPQPWALGLLLFLLPGSLG  
 FCN1\_HUMANO SPdb81643 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 239)  
 MELSGATMARGLAVLLVLFHIIKLNPAQA  
 45 FCN3\_HUMANO SPdb81652 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 240) MDLLWILPSSLWLLLLGGPACLKT  
 FCRL2\_HUMANO SPdb81673 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 241) MLLWSLLVIFDAVTEQADS  
 FCRLA\_HUMANO SPdb81677 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 242)  
 MKLGCVLMAWALYLSLGLVWVAQMLLA  
 FETUA\_HUMANO SPdb82655 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 243) MKSLVLLLCLAQLWGCHS  
 50 FGF19\_HUMANO SPdb82742 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 244)  
 MRSGCVVHVWILAGLWLVAVAGRP  
 FGF21\_HUMANO SPdb82761 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 245)  
 MDSDETGFHSGSLWVSVLAGLLLGACQA  
 FGF23\_HUMANO SPdb82765 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 246)  
 MLGARLRLLWVCALCSVCSMSVLRA  
 55 FGFR3\_HUMANO SPdb82845 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 247) MGAPACALALCVAVAVAGASS  
 FGFR4\_HUMANO SPdb82851 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 248) MRLLLALLGVLLSVPGPPVLS  
 FGRL1\_HUMANO SPdb82874 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 249)  
 MTPSPLLLLLLLPPLLLGAFPAAA  
 60 FIBA\_HUMANO SPdb83006 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 250) MFSMRIVCLVSVVGTAWT  
 FIBG\_HUMANO SPdb83075 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 251)  
 MSWSLHPRNLLIFYALLFLSSTCVA  
 FKB14\_HUMANO SPdb83515 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 252) MRLFLWNAVLTFLVTSLLIG  
 FKBP2\_HUMANO SPdb83570 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 253) MRLSWFRVLTVLISCLSAVAT  
 65 FLRT2\_HUMANO SPdb84949 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 254)  
 MGLQTTKWPSHGAFFLKSWLIISLGLYSQVSKLLA

ES 2 595 364 T3

FSHB\_HUMANO SPdb87356 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 255) MKTLQFFFLFCCWKAICC  
 FSTL1\_HUMANO SPdb87403 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 256) MWKRWLALALAVAVAVRA  
 FSTL3\_HUMANO SPdb87408 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 257)  
 MRPGAPGPLWPLPWGALAWAVGVSS  
 5 FST\_HUMANO SPdb87422 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 258)  
 MVRARHQPGGLCLLLLLCQFMEDRSAQA  
 FZD3\_HUMANO SPdb88844 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 259) MAMTWIVFSLWPLTVFMGHIGG  
 G6B\_HUMANO SPdb89267 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 260) MAVFLQLLPLLLSRAQG  
 GALC\_HUMANO SPdb90251 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 261)  
 10 MTAAGSAGRAAVPLLLCALLAPGGA  
 GDN\_HUMANO SPdb94028 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 262) MNWHLPLFLLASVTLPISIC  
 GELS\_HUMANO SPdb94075 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 263)  
 MAPHRPAPALLCALSLALCALSLPVRA  
 •GI24\_HUMANO SPdb94473 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 264)  
 15 MGVPTALEAGSWRWGSLLFALFLAASLGPVAA  
 GLHA\_HUMANO SPdb96435 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 265) MDYYRKYAAIFLVTLVSVFLHVLHS  
 GLPA\_HUMANO SPdb98215 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 266) MYGKIIFVLLLSAIVSISA  
 GLPB\_HUMANO SPdb98238 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 267) MYGKIIFVLLLSAIVSISA  
 GLPE\_HUMANO SPdb98310 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 268) MYGKIIFVLLLSGIVSISA  
 20 GLUC\_HUMANO SPdb99110 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 269) MKSIYFVAGLFVMLVQGSWQ  
 GNS\_HUMANO SPdb100194 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 270)  
 MRLLPLAPGRLRRGSPRHLFPCSPALLLLVLGGCLG  
 GP1BA\_HUMANO SPdb100593 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 271) MPLLLLLLLLLPSPLHP  
 GPI8\_HUMANO SPdb101405 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 272)  
 25 MAVTDSLRAATVTLATVLLLSFGSVAA  
 GPIX\_HUMANO SPdb101411 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 273) MPAWGALFLLWATAEA  
 GPR56\_HUMANO SPdb102058 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 274)  
 MTPQSLQTTLLFLLSLLFLVQGAHG  
 GPR97\_HUMANO SPdb102106 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 275) MATPRGLGALLLLLLPTSG  
 30 GRAB\_HUMANO SPdb102370 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 276) MQPILLLLAFLLPRADA  
 GREM1\_HUMANO SPdb102718 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 277)  
 MSRTAYTVGALLLLGTLPAEAG  
 GROA\_HUMANO SPdb102897 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 278)  
 MARAALSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAAGRRAAG  
 35 GRP78\_HUMANO SPdb102967 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 279) MKLSLVAAMLLLLSAARA  
 GRP\_HUMANO SPdb103369 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 280) MRGSELPLVLLALVLCCLAPRGRA  
 HA22\_HUMANO SPdb106653 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 281)  
 MILNKALMLGALALTTVMSPCGG  
 HA23\_HUMANO SPdb106655 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 282)  
 40 MILNKALMLGALALTTVMSPCGG  
 HA25\_HUMANO SPdb106658 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 283) MILNKALLGALALTTVMSPCGG  
 HA27\_HUMANO SPdb106660 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 284)  
 MILNKALMLGSLALTTVMSPCGG  
 HB21\_HUMANO SPdb106943 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 285)  
 45 MSWKKALRIPGGLRAATVTLMLSMSTPVAEG  
 HB23\_HUMANO SPdb106948 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 286)  
 MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTVAEG  
 HB24\_HUMANO SPdb106950 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 287)  
 MSWKKALRIPGGLRVATVTLMLAMLSTPVAEG  
 50 HB25\_HUMANO SPdb106952 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 288)  
 MSWKKALRIPGDLRVATVTLMLAMLSSLLAEG  
 HB2B\_HUMANO SPdb106955 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 289)  
 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMLVSSPLALA  
 HB2C\_HUMANO SPdb106957 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 290)  
 55 MVCLRLPGGSCMAVLTVTLMLVSSPLALA  
 HB2K\_HUMANO SPdb106966 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 291)  
 MVCLKLPGGSCMAALTVTLVSSPLALA  
 HEP2\_HUMANO SPdb110024 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 292) MKHSLNALLIFLIITSAWG  
 HGFA\_HUMANO SPdb110611 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 293)  
 60 MGRWAWVPSWPPPGLGPFLLLLLLLLLPRGFQP  
 HIS1\_HUMANO SPdb111008 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 294) MKFFVFALVLMISMISA  
 HIS3\_HUMANO SPdb111571 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 295) MKFFVFALILALMLSMITGA  
 HLAE\_HUMANO SPdb113899 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 296) MVDGTLTLLSSEALALTQTWA  
 HPSE\_HUMANO SPdb115516 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 297)  
 65 MLLRSKPALPPPLMLLLLLGLGPLSPGALPRPAQA

ES 2 595 364 T3

HPT\_HUMANO SPdb115541 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 298) MSALGAVIALLLWGQLFA  
 HV103\_HUMANO SPdb118845 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 299) MDWTWRIFLVAATGAHS  
 HV303\_HUMANO SPdb118866 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 300) MEFGLSWLFLVAILKGVQC  
 5 I10R1\_HUMANO SPdb119663 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 301) MLPCLVLLAALLSLRLGSDA  
 I10R2\_HUMANO SPdb119665 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 302) MAWSLGSWLGGCLLVSALG  
 I17RA\_HUMANO SPdb119686 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 303)  
 MGAARSPPSAVPGLLGLLLLLGLVLPAGGAS  
 I17RB\_HUMANO SPdb119688 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 304) MSLVLLSLAALCRSAVP  
 I17RC\_HUMANO SPdb119690 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 305) MPVPWFLLSLALGRSPWLS  
 10 I18BP\_HUMANO SPdb119699 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 306)  
 MRHNWTPDLSPLWVLLCAHVVTLLVRA  
 I20RA\_HUMANO SPdb119707 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 307)  
 MRAPGRPALRPLPLPPLLLLLAAPWGRA  
 I20RB\_HUMANO SPdb119709 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 308)  
 15 MQFTTMVLEEIWTSLFMWFFYALIPCLLT  
 I22RA\_HUMANO SPdb119711 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 309) MMPKHCFGLFLISFFLTGVAG  
 IBP1\_HUMANO SPdb119979 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 310)  
 MSEPVARVWLVLVLLTVQVGVTAG  
 IBP2\_HUMANO SPdb119988 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 311)  
 20 MLPRVGCALPLPPPLPLLLLLGASGGGGGARA  
 IBP3\_HUMANO SPdb119995 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 312)  
 MQRARPTLWAAALTLVLLRGPPVARA  
 IBP7\_HUMANO SPdb120015 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 313)  
 MERPSLRALLGAAGLLLLLPLSSS  
 25 IFN16\_HUMANO SPdb122381 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 314) MALSFSLLMAVLVLSYKSICSLG  
 IFNA2\_HUMANO SPdb122393 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 315)  
 MALT FALLVALLVLSCKSSCSVG  
 IFNA4\_HUMANO SPdb122399 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 316) MALSFSLLMAVLVLSYKSICSLG  
 IFNA5\_HUMANO SPdb122401 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 317) MALPFVLLMALVVLNCKSICS  
 30 IFNA6\_HUMANO SPdb122403 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 318) MALPFALLMALWLSCKSSC  
 IFNA7\_HUMANO SPdb122405 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 319)  
 MARSFLLMVVLVLSYKSICSLG  
 IFNK\_HUMANO SPdb122481 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 320)  
 MSTKPDMIQKCLWLWLEILMGIFIAGTLS  
 35 IFNW1\_HUMANO SPdb122503 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 321) MALLFPLLAALVMTSYSPVGS  
 IGF2\_HUMANO SPdb122603 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 322)  
 MGIPMGKSMVLVLLTFLAFASCCIA  
 IGFL1\_HUMANO SPdb122611 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 323)  
 MAPRGCI VAVFAIFCISRLLC SHG  
 40 IGFL3\_HUMANO SPdb122613 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 324)  
 MRPRCCILALVCWITVFLQCSKG  
 IL10\_HUMANO SPdb123103 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 325) MHSSALLCCLVLLTGVARA  
 IL12A\_HUMANO SPdb123133 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 326) MCPARSLLLVATLVLLDHLSLA  
 IL12B\_HUMANO SPdb123153 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 327) MCHQQLVISWFLVFLASPLVA  
 45 IL17F\_HUMANO SPdb123200 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 328) MVKYL LLSILGLAFLSEAAA  
 IL17\_HUMANO SPdb123202 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 329) MTPGKTSLVSL LLSLEAIVKA  
 IL19\_HUMANO SPdb123221 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 330) MKLQCVSLWLLGTILILCSVDNHG  
 IL1R1\_HUMANO SPdb123285 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 331) MKVLLRLICFIALLISS  
 IL1RA\_HUMANO SPdb123295 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 332)  
 50 MEICRGLRSHLITLLFLFHSETIC  
 IL20\_HUMANO SPdb123302 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 333)  
 MKASSLAFSLLSAAFYLLWTPSTG  
 IL21R\_HUMANO SPdb123304 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 334) MPRGWAAPLLLLLQGGWG  
 IL22\_HUMANO SPdb123314 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 335)  
 55 MAALQKSVSSFLMGLTATSCLLLLALLVQGGAA  
 IL24\_HUMANO SPdb123324 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 336)  
 MNFQQRLQSLWTLARPCPLLATASQMQLPCLGFTLLWSQVSGAQG  
 IL25\_HUMANO SPdb123327 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 337)  
 MRERPRLGEDSSLISLFLQWAF LAMVMGHTHT  
 60 IL2RA\_HUMANO SPdb123341 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 338) MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQA  
 IL2RB\_HUMANO SPdb123348 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 339)  
 MAAPALSWRLPLLLLLPLATSWASA  
 IL2RG\_HUMANO SPdb123355 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 340) MLKPSLPFTSLLFLQLPLLVG  
 IL2\_HUMANO SPdb123376 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 341) MYRMQLLSIALSLALVTNS  
 65 IL3\_HUMANO SPdb123414 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 342) MSRLPVLLLLQLLVRPGLQ

ES 2 595 364 T3

IL4\_HUMANO SPdb123438 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 343) MGLTSQLPPLFFLLACAGNFVHG  
 IL5RA\_HUMANO SPdb123452 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 344) MIIVAHVLLILLGATEILQA  
 IL6RA\_HUMANO SPdb123469 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 345) MLAVGCALLAALLAAPGAA  
 IL7RA\_HUMANO SPdb123503 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 346) MTILGTTFGMVFSLQVVS  
 5 IL7\_HUMANO SPdb123506 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 347) MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASS  
 IL9\_HUMANO SPdb123527 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 348) MLLAMVLTSALLLCSVAG  
 ILRL1\_HUMANO SPdb123591 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 349) MGFWILAILTILMYSTAA  
 INAR2\_HUMANO SPdb124806 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 350)  
 MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFG  
 10 INHA\_HUMANO SPdb124863 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 351) MVLHLLLFLLLTPQGGHS  
 INSL3\_HUMANO SPdb125047 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 352) MDPRLPAWALVLLGPAVFA  
 INSL4\_HUMANO SPdb125053 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 353)  
 MASLFRSYLPAIWLLLSQLLRESLA  
 INSL5\_HUMANO SPdb125056 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 354) MKGSIFTLFLFSVLFALSEVRS  
 15 INS\_HUMANO SPdb125119 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 355)  
 MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAA  
 IPSP\_HUMANO SPdb125761 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 356) MQLFLLLCLVLLSPQGASL  
 IRBP\_HUMANO SPdb126007 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 357) MMREWVLLMSVLLCGLA  
 ISK6\_HUMANO SPdb126513 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 358) MKLSGMFLLLSLALFCFLTGVFS  
 20 ITA2B\_HUMANO SPdb128319 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 359)  
 MARALCPLQALWLEWVLLLLGPCAAPPAAWA  
 ITA2\_HUMANO SPdb128324 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 360)  
 MGPERTGAAPLPLLLVLALSQGILNCCLA  
 ITA3\_HUMANO SPdb128328 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 361)  
 25 MGPGPSRAPRAPRLMLCALALMVAAGCVVSA  
 ITA4\_HUMANO SPdb128331 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 362)  
 MFPTESAWLGKRGANPGPEAAVRETVMLLLCLGVPTGRP  
 ITA6\_HUMANO SPdb128340 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 363) MAAAGQLCLLYLSAGLLSRLGAA  
 ITA7\_HUMANO SPdb128342 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 364)  
 30 MAGARSRDPWGASGICYLFGSLLVELL-FSRAVA  
 ITAE\_HUMANO SPdb128352 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 365) MWLFHTLLCIASLALLAA  
 ITAL\_HUMANO SPdb128355 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 366)  
 MKDSCITVMAMALLSGFFFFAPASS  
 ITAV\_HUMANO SPdb128362 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 367)  
 35 MAFPPRRRLRLGPRGLPLLLSGLLPLCRA  
 ITAX\_HUMANO SPdb128364 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 368) MTRTRAALLLFTALATSLG  
 ITB2\_HUMANO SPdb128379 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 369) MLGLRPPLLALVGLLSLGCVLS  
 ITB4\_HUMANO SPdb128387 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 370)  
 MAGPRPSPWARLLLAALISVLSGTLA  
 40 ITIH4\_HUMANO SPdb128480 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 371)  
 MKPPRPVRTCSKVLVLLSLLAIHQTTTA  
 JAM1\_HUMANO SPdb128758 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 372)  
 MGTKAQVERKLLCLFILAILLCSLALG  
 JAM2\_HUMANO SPdb128761 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 373)  
 45 MARRSRHRLLLLLLRYLWALGYHKAYG  
 JAM3\_HUMANO SPdb128763 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 374)  
 MALRRPPRLRCARLPDFFLLLLFRGCLIGA  
 JAML1\_HUMANO SPdb128766 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 375) MFCPLKILLPVLLDYSLG  
 KAZD1\_HUMANO SPdb130734 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 376)  
 50 MLPPPRPAAALALPVLLLLLWLTPTGA  
 KI2L1\_HUMANO SPdb132984 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 377) MSLLWSMACVGFLLQGAWP  
 KIRR2\_HUMANO SPdb133175 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 378) MLRMRVPALLVLLFCFRGRA  
 KLK3\_HUMANO SPdb133637 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 379) MWVWPWFLTLVSVTWIGA  
 KLKB1\_HUMANO SPdb133654 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 380) MILFKQATYFISLFATVSC  
 55 KNG1\_HUMANO SPdb133744 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 381) MKLITILFLCSRLLLSLT  
 KTEL1\_HUMANO SPdb135048 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 382)  
 MEWWASSPLRLWLLLFLLPSAQQ  
 KV403\_HUMANO SPdb135854 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 383) MVLQTQVFISLLWISGAYG  
 KV404\_HUMANO SPdb135855 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 384) MVLQTQVFISLLWISGAYG  
 60 L1CAM\_HUMANO SPdb135937 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 385) MWALRYWVPLLLCSPCLL  
 LALBA\_HUMANO SPdb136381 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 386) MRFFVPLFLVGLFPAILA  
 LAMB1\_HUMANO SPdb136411 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 387) MGLLQLLAFSFLALCRARVRA  
 LAMC1\_HUMANO SPdb136476 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 388)  
 MRGSHRAAPALRPRGRLWPVLAVLAAAAAAGCA  
 65 LAMP1\_HUMANO SPdb136491 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 389)

MAPRSARRPLLLLLPVAAARPHALSSA  
 LAMP2\_HUMANO SPdb136496 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 390)  
 MVCFRLFPVPGSGLVLVCLVLGAVRSYA  
 5 LBP\_HUMANO SPdb136757 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 391) MGALARALPSILLALLLTSTPEALG  
 LCAT\_HUMANO SPdb136799 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 392)  
 MGPPGSPWQWVTLGLLPPAAP  
 LCN1\_HUMANO SPdb136934 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 393) MKPLLLAVSLGLIAALQA  
 LCTL\_HUMANO SPdb137082 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 394) MKPVVWATLLWMLLLVPRLGA  
 10 LEUK\_HUMANO SPdb139543 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 395) MATLLLLLGVLVVSPDALG  
 LG3BP\_HUMANO SPdb140022 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 396) TPPRLFVWVLLVAGTQG  
 LIF\_HUMANO SPdb140701 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 397) MKVLAAGVPLLLVLHWKHGAG  
 LIPG\_HUMANO SPdb141547 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 398) MWLLLLTMASLISVLGTTHG  
 LIPP\_HUMANO SPdb141584 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 399) MLPLWTLSELLGAVAG  
 15 LIRA3\_HUMANO SPdb141630 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 400) MTPILTVLICLGLSLDPRTHVQA  
 LMAN1\_HUMANO SPdb141882 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 401)  
 MAGSRQRGLRARVRPLFCALLLSLGRFVRG  
 LPH\_HUMANO SPdb142734 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 402) MELSWHVVFIALLSFSCWG  
 LRC55\_HUMANO SPdb144275 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 403)  
 MGSLQHCCCLLPKMGDTWAQLPWPGPPHPAMLLISLLLAAGLMHSDA  
 20 LRRN1\_HUMANO SPdb144478 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 404)  
 MARMSFVIAACQLVLGLLMTSLTES  
 LSHB\_HUMANO SPdb144551 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 405) MEMLQGLLLLLLLSMGGAWA  
 LUM\_HUMANO SPdb145084 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 406) MSLSAFTLFLALIGGTSG  
 25 LU\_HUMANO SPdb145367 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 407)  
 MEPPDAPAQARGAPRLLLLAVLLAAHPDAQA  
 LV605\_HUMANO SPdb145410 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 408) MAWAPLLLTLLAHCTDCWA  
 LY86\_HUMANO SPdb145461 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 409) MKGFTATLFLWTLIFPSCSG  
 LYAM2\_HUMANO SPdb145485 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 410) MIASQFLSALTLLVLIKESGA  
 30 LYPA3\_HUMANO SPdb145568 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 411)  
 MGLHLRPYRVGLLPDGLLFLLLLLMLLADPALP  
 LYPD6\_HUMANO SPdb145583 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 412) MEPGPALAWLLLLSLLADCLKA  
 LYSC\_HUMANO SPdb145736 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 413) MKALIVLGLVLLSVTVQG  
 MBL2\_HUMANO SPdb148469 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 414) MSLFPSLPLLLSMVAASYS  
 35 MCP\_HUMANO SPdb149004 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 415)  
 MEPPGRRECPFPSWRFPGLLLAAMVLLLYSFSDA  
 MFAP4\_HUMANO SPdb152514 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 416) MKALLALPLLLLLSTPPCAPQ  
 MGP\_HUMANO SPdb152777 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 417) MKSLILLAILAALAVVTLCL  
 MIA\_HUMANO SPdb153344 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 418) MARSLVCLGVIIILSAFSGPGVGRG  
 40 MIME\_HUMANO SPdb153448 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 419) MKTLQSTLLLLLVPLIKPA  
 MIP2A\_HUMANO SPdb153896 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 420)  
 MARATLSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAASRRRAAG  
 MIP2B\_HUMANO SPdb153898 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 421)  
 MAHATLSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAASRRRAAG  
 45 MK\_HUMANO SPdb154137 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 422) MQHRGFLLLLTLLALLALTA  
 MMP1\_HUMANO SPdb154439 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 423) MHSFPPLLLLLFWGWSHS  
 MOTI\_HUMANO SPdb155899 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 424) MVSRKAVAALLWHVAAM  
 LASQTEA MOX2R\_HUMANO SPdb155983 Homo sapiens Humano) (SEQ ID NO: 425)  
 MLCPWRTANLGLLLILTIFLVAASSSLC  
 50 MPRD\_HUMANO SPdb156360 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 426)  
 MFPFYSCWRTGLLLLLLAVAVRESWQ  
 MPRI\_HUMANO SPdb156380 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 427)  
 MGAAAGRSPHLGPAPARRPQRSLLLLQLLLLLVAAPGSTQA  
 MPZL3\_HUMANO SPdb156425 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 428)  
 MQQRGAAGSRGCALFPLLGVLFQGVYIVFS  
 55 MSMB\_HUMANO SPdb158422 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 429) MNVLLGSWIFATFVTLICNA  
 MYP0\_HUMA SPdb164385 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 430)  
 MAPGAPSSSPILAVLLFSSVLSPAQA  
 NAGAB\_HUMANO SPdb165267 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 431) MLLKTVLLLGHVAVQLM  
 60 NELL2\_HUMANO SPdb168581 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 432) MESRVLLRTFCLIFGLGAVWG  
 NETO2\_HUMANO SPdb168760 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 433) MALERLCSVLKVLITVLVVEG  
 NEU1\_HUMANO SPdb168777 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 434) MAGPSLACCLLGLLALTA  
 NEU2\_HUMANO SPdb168794 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 435) MPDTMLPACFLGLLAFSSA  
 NGAL\_HUMANO SPdb169201 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 436) MPLGLLWGLLALLGALHAQA  
 65 NID1\_HUMANO SPdb169544 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 437)  
 MLASSSRIRAAWTRALLPLLLAGPVGC

ES 2 595 364 T3

	NID2_HUMANO	SPdb169547	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 438)
	MEGDRVAGRPLVSSLPVLLLLQLLMLRAAA				
	NLGNX_HUMANO	SPdb170305	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 439)
	MSRPQGLLWPLLFTPVCMVLSNVLLWLTALAIKFTLIDS				
5	NMB_HUMANO	SPdb170485	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 440)
	MARRAGGARMFGSLLLFALLAAGV				
	NOV_HUMANO	SPdb171434	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 441)
	MQSVQSTSFCLRKQCLCLTFLLLHLLGQVAA				
	NPTN_HUMANO	SPdb171815	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 442)
10	MSGSSLPSALALSLLLVSGLLPGPAA				
	NPY_HUMANO	SPdb171875	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 443)
	MLGNKRLGLSGLTLALSLLVCLGALAEA				
	NRP1_HUMANO	SPdb172978	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 444)
	MERGLPLLCAVLALVLPAGA				
	NTRK2_HUMANO	SPdb173863	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 445)
15	MSSWIRWHGPAMARLWGFCWLVVGFWRAAFA				
	NXP3_HUMANO	SPdb177361	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 446)
	MQLTRCCFVFLVQGSYLVICG				
	OLFL1_HUMANO	SPdb178511	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 447)
	MMVALRGASALLVFLAAFLPPPQCTQD				
20	OTOR_HUMANO	SPdb180733	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 448)
	MARILLFLPGLVAVCA				
	OXLA_HUMANO	SPdb181241	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 449)
	MAPLALHLLVLPILLSLVA				
	P3IP1_HUMANO	SPdb181543	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 450)
	MLLAWVQAFLVSNMLLAEAYG				
	PAHO_HUMANO	SPdb182446	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 451)
	MAAARLCLSLLLSTCVALLLQPLLGAQG				
25	PARM1_HUMANO	SPdb184104	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 452)
	MVYKTLFALCILTAGWRVQS				
	PCDBA_HUMANO	SPdb184878	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 453)
	MAVRELCFPRQRQVFLFLFWGVSLA				
	PCOC2_HUMANO	SPdb185137	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 454)
	MRGANAWAPLCLLLAAATQLSRQ				
30	PCYXL_HUMANO	SPdb185474	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 455)
	MARAPPLAALTALLAAAAAGG				
	PDGFA_HUMANO	SPdb185687	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 456)
	MRTLACLILLGCGYLAHVLA				
	PDIA1_HUMANO	SPdb185732	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 457)
	MLRRALLCLAVAALVRA				
35	PDIA3_HUMANO	SPdb185743	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 458)
	MRLRRLALFPGVALLLAAARLAAA				
	PDYN_HUMANO	SPdb186941	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 459)
	MAWQGLVLAACLLMFPSTTA				
	PEBP4_HUMANO	SPdb187068	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 460)
	MGWTMRLVTAALLLGLMMVVTG				
	PECA1_HUMANO	SPdb187074	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 461)
40	MQPRWAQGATMWLGVLLTLLC-SSLEG				
	PG12B_HUMANO	SPdb188887	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 462)
	MKLASGFLVLWLSLGGGLA				
	PGFRA_HUMANO	SPdb189004	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 463)
	MGTSHPAFLVLGCLLTGLSLILC				
	PGFRB_HUMANO	SPdb189010	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 464)
45	MRLPGAMPALALKGELLLLSSLLLEPQISQG				
	PGH1_HUMANO	SPdb189021	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 465)
	MSRSLLLRFLFLLLPPLPVLL				
	PGRP2_HUMANO	SPdb189713	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 466)
	MAQGVLLWILLGLLLWSDPGTA				
	PIGT_HUMANO	SPdb191467	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 467)
	MAAAMPLALLVLLLLGPGGWC				
50	PIP_HUMANO	SPdb191771	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 468)
	MRLQLLFRASPATLLLVLCQLGANKA				
	PLBL2_HUMANO	SPdb192296	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 469)
	MVGQMYCYPGSHLARALTRALALVLALLVGPFLSGLAGA				
	PLF4_HUMANO	SPdb192496	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 470)
	MSSAAGFCASRPGLLFLGLLLPLWAFASA				
55	PLOD1_HUMANO	SPdb192587	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 471)
	MRPLLLLALLGWLLLAEA				
	PORIM_HUMANO	SPdb194575	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 472)
	MGLGARGAWAALLLGTQLVALLGAA				
	PPA6_HUMANO	SPdb195079	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 473)
	MITGVFSMRLWTPVGVLTSLAYCLHQRRVALA				
60	PPAP_HUMANO	SPdb195174	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 474)
	MRAAPLLLARAASLSLGFLLFFWLDRSVLA				
	PPGB_HUMANO	SPdb195573	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 475)
	MIRAAPPFLLLLLLLLLVSWASRGEA				
	PPIB_HUMANO	SPdb195662	Homo sapiens	(Ser humano)	(SEQ ID NO: 476)
65	MKVLLAAALIAGSVFFLLLPGPSAA				

ES 2 595 364 T3

PRB4\_HUMANO SPdb196833 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 477) MLLILLSVALLALSSA  
 PRLR\_HUMANO SPdb197321 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 478)  
 MKENVASATVFTLLLFNTCLLNG  
 5 PRL\_HUMANO SPdb197346 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 479)  
 MNIKGSPPWKGSLLLLLVSNLLLCQSVAP  
 PROK1\_HUMANO SPdb198420 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 480) MRGATRVSIMLLLVTVSDC  
 PROK2\_HUMANO SPdb198424 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 481)  
 MRSLCCAPLLLLLLLLPPLLLTPRAGDA  
 10 PROP\_HUMANO SPdb198449 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 482)  
 MITEGAQAPRLLLPLLLLLTPATGS  
 PROZ\_HUMANO SPdb198539 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 483)  
 MAGCVPLLQGLVVLALHRVEPS  
 PRP1\_HUMANO SPdb198570 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 484) MLLILLSVALLALSSA  
 PRPC\_HUMANO SPdb198723 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 485) MLLILLSVALLAFSSA  
 15 PRRT3\_HUMANO SPdb198854 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 486)  
 MASSPWGCVCGLLLLLLPPLGTGPALG  
 PTGDS\_HUMANO SPdb203865 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 487)  
 MATHHTLWMGLALLGVLGDLQA  
 20 PTHY\_HUMANO SPdb203993 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 488)  
 MIPAKDMAKVMIVMLAICFLTKSDG  
 PTPRG\_HUMANO SPdb204842 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 489) MRRLLEPCWWILFLKITSS  
 PYY\_HUMANO SPdb210515 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 490)  
 MVFVRRPWPALTTVLLALLVCLGALVDA  
 25 PZP\_HUMANO SPdb210532 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 491)  
 MRKDRLLHLCVLLILLSASDSNS  
 REG1A\_HUMANO SPdb217426 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 492)  
 MAQTSSYFMLISCLMFLSQSQG  
 REG3G\_HUMANO SPdb217443 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 493)  
 MLPPMALPSVSWMLLSCLILLCQVQG  
 30 RIB1\_HUMANO SPdb220194 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 494) MEAPAAGLFLLLLLGTWAPAPGS  
 RIB2\_HUMANO SPdb220201 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 495) MAPPGSSTVFLALTIIASTWA  
 RISC\_HUMANO SPdb221907 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 496)  
 MELALRRSPVPRWLLLLPLLLGLNAG  
 35 RNAS1\_HUMANO SPdb241351 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 497)  
 MALEKSLVRLLLLVLLVGLGWVQPSLG  
 RNAS4\_HUMANO SPdb241408 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 498)  
 MALQRTHSLLLLLLTLLGLGLVQPSYG  
 S39A6\_HUMANO SPdb264754 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 499)  
 MARKLSVILITFALSVTNPLHELKAAA  
 40 SAA4\_HUMANO SPdb264973 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 500) MRLFTGIVFCSLVMGVTS  
 SAA\_HUMANO SPdb264986 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 501) MKLLTGLVFCSLVLGVSS  
 SAMP\_HUMANO SPdb265378 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 502) MNKPLLWISVLTSLEAFA  
 SCG1\_HUMANO SPdb266260 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 503) MQPTLLLSLLGAVGLAAVNS  
 45 SCRG1\_HUMANO SPdb266759 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 504) MKLMVLVFTIGLTLGLVQA  
 SEM4B\_HUMANO SPdb269059 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 505)  
 MGLRSWLAAPWGALPPRPPLLLLLLLLLLQPPPPTWA  
 SEM6B\_HUMANO SPdb269079 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 506)  
 MQTPRASPPRALLLLLLLGGAHG  
 50 SEMG1\_HUMANO SPdb269090 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 507)  
 MKPNIIFVLSLLILEKQAAVMG  
 SEMG2\_HUMANO SPdb269095 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 508) MKSILFVLSLLILEKQAAVMG  
 SEPP1\_HUMANO SPdb269196 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 509) MWRSGLLALALCLLPSGGT  
 SFRP2\_HUMANO SPdb269743 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 510)  
 MLQGPGLSLLFLASHCCLGSARG  
 55 SFRP3\_HUMANO SPdb269747 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 511)  
 MVCGSPGMLLLRAGLLALAALCLLRVPGARA  
 SFTPG\_HUMANO SPdb269980 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 512) MGSGPLVLLLTLLGSSHG  
 SG1D4\_HUMANO SPdb270016 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 513) MRLSVCLLMVSLALCCYQAHA  
 SG3A1\_HUMANO SPdb270025 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 514) MKLAALLGLCVALSCSSAAA  
 60 SHBG\_HUMANO SPdb270301 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 515)  
 MESRGLATSRLLLLLLLLLRHTRQGWA  
 SIAL\_HUMANO SPdb270534 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 516) MKTALILLSILGMACA  
 SIDT2\_HUMANO SPdb270589 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 517) MFALGLPFLVLLVASVES  
 SLAF6\_HUMANO SPdb271065 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 518) MLWLFQSLFVFCFGPGNVVS  
 65 SLAF7\_HUMANO SPdb271067 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 519) MAGSPTCLTIYILWQLTGSA



ES 2 595 364 T3

SLAF8\_HUMANO SPdb271069 Homo sapiens (Ser humano)(SEQ ID NO: 520) MVMRPLWSLLLLWEALLPITVTG  
 SLPI\_HUMANO SPdb271309 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 521)  
 MKSSGLFPFLVLLALGTLAPWAVEG  
 5 SMR3B\_HUMANO SPdb271976 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 522)  
 MKSLTWILGLWALAACFTPGES  
 SMS\_HUMANO SPdb272029 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 523)  
 MLSCRLLQCALAALSIVLALGCVTG  
 SODE\_HUMANO SPdb272720 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 524) MLALLCSCLLLAAGASDA  
 10 SOSD1\_HUMANO SPdb273214 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 525)  
 MLPPAIHFYLLPLACILMKSCLA  
 SOST\_HUMANO SPdb273220 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 526)  
 MQLPLALCLVCLLVHTAFRVVEG  
 SPIT1\_HUMANO SPdb274564 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 527)  
 MAPARTMARARLAPAGIPAVALWLLCTLGLQGTQA  
 15 SPIT2\_HUMANO SPdb274566 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 528)  
 MAQLCGLRRSRAFLALLGSLLSGVLA  
 SRCH\_HUMANO SPdb275436 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 529)  
 MGHHRPWLHASVLWAGVASLLPPAMTQ  
 SRGN\_HUMANO SPdb275551 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 530)  
 20 MMQKLLKCSRLVLALILVLESSVQG  
 STAT\_HUMANO SPdb277447 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 531) MKFLVFALILMVMIGIA  
 STC1\_HUMANO SPdb277483 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 532) MLQNSAVLLVLVISASA  
 TCO1\_HUMANO SPdb290388 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 533) MRQSHQLPLVGLLLFSFIPSQLC  
 TCO2\_HUMANO SPdb290391 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 534) MRHLGAFLLGLVGLALT  
 25 TENA\_HUMANO SPdb291090 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 535) MGAMTQLLAGVFLAFLALATEG  
 TETN\_HUMANO SPdb291269 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 536) MELWGAYLLLCLFSLLTQVTT  
 TFF1\_HUMANO SPdb291574 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 537)  
 MATMENKVICALVLVSMALGTLA  
 TFF3\_HUMANO SPdb291583 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 538) MAARALCMLGLVLALLSSSSA  
 30 TFPI1\_HUMANO SPdb291601 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 539)  
 MIYTMKKVHALWASVCLLLNLAPAPLNA  
 TGFR2\_HUMANO SPdb291788 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 540) MG RGLLRGLWPLH  
 IWLWTRIAS  
 THBG\_HUMANO SPdb292195 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 541) MSPFLYLVLVLGLHATIHC  
 35 THYG\_HUMANO SPdb293853 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 542) MALVLEIFLLASICWVSA  
 TICN2\_HUMANO SPdb293959 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 543) MRAPGCGRLVPLLLLLAAAALA  
 TIE1\_HUMANO SPdb293968 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 544) MVWRVPPFLLPILFLASHVGA  
 TIE2\_HUMANO SPdb293972 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 545) MDSLASLVLCGVSLLSGTVEG  
 TIMP1\_HUMANO SPdb294965 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 546) MAPFEPLASGILLLLWLIAPSRA  
 40 TIMP2\_HUMANO SPdb294980 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 547)  
 MGAAARTLRLALGLLLLATLLRPADA  
 TIMP3\_HUMANO SPdb294987 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 548)  
 MTPWLGIVLLGSWSLGDWGAEA  
 TINAL\_HUMANO SPdb295015 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 549) MWRCPLGLLLLPLAGHLALG  
 45 TLR1\_HUMANO SPdb295471 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 550) MTSIFHFAIIFMLILQIRIQLSEE  
 TLR3\_HUMANO SPdb295485 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 551)  
 MRQTLPCYFWGGLLPFGMLCAS  
 TLR4\_HUMANO SPdb295493 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 552)  
 MMSASRLAGTLIPAMAFVSCVRP  
 50 TLR5\_HUMANO SPdb295500 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 553) MGDHLDLLLGLWLMAGPVFG  
 TM2D1\_HUMANO SPdb295869 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 554)  
 MAAAWPSGSAPEAVTARLVGVLFVSVTTGPWGAVA  
 TMIG2\_HUMANO SPdb296142 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 555)  
 MGSPGMVLGLLVQIWALQEASS  
 55 TMM25\_HUMANO SPdb296188 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 556)  
 MALPPGPAALRHTLLLLPALLSSGWG  
 TMM46\_HUMANO SPdb296232 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 557)  
 MWGARRSSVSSSWNAASLLQLLLAALLAAGARA  
 TMM66\_HUMANO SPdb296282 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 558)  
 60 MAAACGPGAAGYCLLLGLHLFLLTAGPALG  
 TMM9B\_HUMANO SPdb296355 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 559)  
 MATLWGGLLRGLSLLSLSCLALSLLLLAQLSDA  
 TNFB\_HUMANO SPdb296533 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 560)  
 MTPPERLFLPRVCGTTLHLLLLGLLLVLLPGAQG  
 65 TNR14\_HUMANO SPdb296702 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 561)

ES 2 595 364 T3

MEPPGDWGWPPPWRSTPKTDVLRRLV-LYLTFGLGAPCYAPA  
 TNR16\_HUMANO SPdb296704 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 562)  
 MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGA  
 5 TNR18\_HUMANO SPdb296709 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 563)  
 MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLG  
 TNR19\_HUMANO SPdb296711 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 564)  
 MALKVLEQEKTFFTLVLLGYLSCKVTC  
 TNR1B\_HUMANO SPdb296718 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 565)  
 MAPVAVWAALAVGLELWAAHA  
 10 TNR5\_HUMANO SPdb296744 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 566) MVRLPLQCVLWGCLLTAVHP  
 TNR6B\_HUMANO SPdb296751 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 567)  
 MRALEGPGLSLLCLVLALPALLPVPVAVRG  
 TNR8\_HUMANO SPdb296768 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 568) MRVLLAALGLLFLGALRA  
 TNR9\_HUMANO SPdb296771 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 569) MGNSCYNIVATLLLLVLFERTRS  
 15 TPO\_HUMANO SPdb298326 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 570) MELTELLLWMLLLTARLTL  
 TPSNR\_HUMANO SPdb298428 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 571) MGTQEGWCLLLCLALSGA  
 TPSN\_HUMANO SPdb298434 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 572) MKSLSLLAVALGLATAVSA  
 TR10D\_HUMANO SPdb298538 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 573)  
 MGLWGQSVPTASSARAGRYPGARTASGTRPWLLDPKILKFWFIVAVLLPVRVDS  
 20 TR11B\_HUMANO SPdb298559 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 574) MNKLLCCALVFLDISIKWTTQ  
 TR19L\_HUMANO SPdb298594 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 575)  
 MKPSLLCRPLSCLMLLPWPLATLT  
 TRBM\_HUMANO SPdb298866 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 576) MLGVVLVGLALAGLGF  
 TRFE\_HUMANO SPdb299004 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 577) MRLAVGALLVCAVLGLCLA  
 25 TRFL\_HUMANO SPdb299019 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 578) MKLVFLVLLFLGALGLCLA  
 TRY1\_HUMANO SPdb303488 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 579) MNPLLLITFVAAALA  
 TRY2\_HUMANO SPdb303496 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 580) MNLLLLITFVAAAVA  
 TSHB\_HUMANO SPdb303727 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 581) MTALFLMSMLFGLACGQAMS  
 TSP1\_HUMANO SPdb303853 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 582) MGLAWGLGVFLMHVCGT  
 30 TVA2\_HUMANO SPdb304532 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 583)  
 MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDD  
 TVB2\_HUMANO SPdb304538 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 584) MGTSLCCWMALCLLGGADHDT  
 TXD12\_HUMANO SPdb304820 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 585)  
 METRPRLGATCLLGFSLLLVISSDG  
 35 TXND4\_HUMANO SPdb304996 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 586)  
 MHPAVFLSLPDLRCSLLLLVTWVFTVTT  
 TYRP1\_HUMANO SPdb305383 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 587)  
 MSAPKLLSLGCIFFPLLLFQQARA  
 UROK\_HUMANO SPdb311443 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 588) MRALLARLLLCVLWSDSKG  
 40 UTER\_HUMANO SPdb311731 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 589) MKLAVTLTLVTLALCCSSASA  
 UTS2\_HUMANO SPdb311840 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 590) MYKLASCCLLFIGFLNPLLS  
 VCAM1\_HUMANO SPdb314239 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 591)  
 MPGKMVVILGASNILWIMFAASQA  
 VEGFA\_HUMANO SPdb314841 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 592)  
 45 MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQA  
 VEGFC\_HUMANO SPdb314852 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 593)  
 MHLLGFFSVACSLAAALLPGPREAPAAAAA  
 VGFR3\_HUMANO SPdb315610 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 594)  
 MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSG  
 50 VMO1\_HUM SPdb317004 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 595) MERGAGAKLLPLLLLLRATGFTCA  
 VSIG2\_HUMANO SPdb318531 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 596)  
 MAELPGPFLLCGALLGFLCLSGLA  
 VSIG4\_HUMANO SPdb318533 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 597) MGILLGLLLLGHLTVDTYG  
 VSTM1\_HUMANO SPdb318698 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 598) MTAEFLSLLCLGLCLG  
 55 VTNC\_HUMANO SPdb318799 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 599) MAPLRPLLILALLAWVALA  
 VWF\_HUMANO SPdb318878 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 600) MIPARFAGVLLALALILPGTLC  
 WISP2\_HUMANO SPdb319573 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 601)  
 MRGTPKTHLLAFSLLCLLSKVRT  
 X3CL1\_HUMANO SPdb320112 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 602)  
 60 MAPISLSWLLRLATFCHLTVLLAG  
 XCL2\_HUMANO SPdb320139 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 603) MRLILALLGICSLTAYIVEG  
 YK001\_HUMANO SPdb348747 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 604)  
 MDSLRLKMLISVAMLGAGAGVGYA  
 YQ001\_HUMANO SPdb352137 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 605) MGLPGLFCLAVLAASSFSKA  
 65 ZA2G\_HUMANO SPdb354335 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 606) MVPVLLSLLLLGPAVP

ZG16\_HUMANO SPdb354803 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 607) MLTVALLALLCASASG  
 ZP2\_HUMANO SPdb355981 Homo sapiens (Ser humano) (SEQ ID NO: 608)  
 MACRQRGGSWSPSGWFNAGWSTYRSISLFFALVTSGNS

5 **[0070]** Un sistema de expresión preferido usando cada péptido señal de secreción de ser humano específico indicado anteriormente es un sistema de expresión de células CHO.

**[0071]** En algunas realizaciones, el péptido señal de secreción de ser humano puede incluir cualquier combinación de péptido señal de secreción indicado anteriormente. En algunas realizaciones, el péptido señal de secreción de ser humano puede excluir específicamente uno cualquiera o más de los péptidos señal de secreción indicados anteriormente. En aras de proporcionar una descripción concisa de la invención, el listado de los péptidos señal de secreción humanos anterior no se repite. No obstante la presente invención abarca la exclusión específica de uno cualquiera de los péptidos señal de secreción humanos o la secuencias de ácidos nucleicos que codifican cada uno de los péptidos señal de secreción indicados anteriormente.

15 **[0072]** En aras de proporcionar una descripción concisa de la invención, se omite el listado de las secuencias de ácidos nucleicos que codifican cada uno de los péptidos señal de secreción indicados anteriormente. Sin embargo, tales secuencias de ácidos nucleicos están disponibles públicamente y pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Una fuente pública de dicha información de la secuencia de ácidos nucleicos es, por ejemplo,  
 20 <http://proline.bic.nus.edu.salspdownload.html>.

**[0073]** En algunas realizaciones, para los sistemas de expresión de mamíferos, también puede usarse una secuencia conductora de protripsina.

25 **[0074]** En algunas realizaciones, para la producción de los péptidos NELL1 y/o NELL2 en células de mamífero (por ejemplo, células CHO), el sistema de expresión para el NELL 1 y/o NELL2 puede incluir el ácido nucleico o ADNc que expresa un péptido señal de NELL endógeno. En algunas realizaciones, el método y el sistema descritos en el presente documento excluye específicamente un péptido señal de NELL endógeno.

### 30 Purificación de los péptidos

**[0075]** En algunas realizaciones, la invención incluye un método de purificación de los péptidos NELL1 y/o NELL2 secretados en los medios de cultivo, de acuerdo con los protocolos de purificación de péptidos convencionales, incluyendo, pero sin limitación los que se describen a continuación.

35 **[0076]** El método también puede incluir la recogida de los péptidos NELL secretados y/o la purificación de los péptidos NELL para su uso. Los productos peptídicos pueden ensayarse para su actividad en una variedad de ensayos funcionales o de expresión. Por ejemplo, en cualquier ensayo, si un péptido NELL tiene un efecto significativo sobre una sustancia control en un parámetro dado, los péptidos NELL pueden ser funcionales para  
 40 efectuar el parámetro medido en un ensayo funcional o de expresión.

**[0077]** En una realización, puede examinarse si una célula seleccionada expresa una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada para expresar y/o secretar un péptido NELL. En una realización, puede examinarse la presencia, cantidad y/o actividad de los péptidos NELL.

45 **[0078]** En una realización, los péptidos NELL se detectan y cuantifican por cualquiera de una serie de métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Estos pueden incluir métodos bioquímicos analíticos tales como electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de hiperdifusión y similares, o diversos métodos inmunológicos tales como reacciones de la precipitina en fluido o gel, inmunodifusión (simple o doble), inmunolectroforesis, radioinmunoensayo (RIA), ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia, Western Blot y similares.

**[0079]** En una realización, puede usarse el análisis de Western blot (inmunotransferencia) para detectar y cuantificar la presencia de péptido(s) NELL en una muestra seleccionada. El análisis de Western blot es bien  
 55 conocido en la técnica.

**[0080]** Los ensayos de esta invención pueden calificarse (como positivo o negativo o la cantidad de polipéptido diana) de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. El método particular de calificación puede depender del formato de ensayo y la elección del marcador. Por ejemplo, un ensayo de  
 60 Western blot puede calificarse visualizando el producto coloreado producido por un marcador enzimático. Una banda o mancha de color claramente visible en el peso molecular correcto puede calificarse como un resultado positivo, mientras que la ausencia de una mancha o banda claramente visible puede clasificarse como negativo. La intensidad de la banda o mancha puede proporcionar una medida cuantitativa de la concentración del polipéptido diana.

65

**[0081]** Los péptidos NELL, cuando están en formas no monoméricas pueden ser una molécula grande y muchas de las técnicas que funcionan para la purificación de proteínas más pequeñas pueden no funcionar tan bien para los péptidos NELL. El tamaño inusualmente grande de las moléculas de proteína oligomérica NELL provoca que sean incompatibles con las técnicas convencionales de la industria usadas para purificar proteínas más pequeñas, tales como anticuerpos monoclonales y factores de coagulación sanguíneos. En concreto, los medios convencionales de la industria se realizan mediante reticulación de agarosa (por ejemplo, columnas de agarosa) en perlas redondas con canales ciegos. Los canales están revestidos con un grupo funcional y la interacción de este grupo funcional con una proteína constituye la base para la purificación. Debido a que los canales son ciegos, una molécula de proteína entra en los canales mediante las fuerzas de difusión. A medida que la proteína de interés aumenta de tamaño, la difusión en el canal se ralentiza y la purificación disminuye de manera eficaz.

**[0082]** En lugar de los medios porosos tradicionales (por ejemplo, columnas de agarosa), otros medios no usados tradicionalmente para las proteínas pueden usarse para purificar péptidos NELL de una manera más eficaz tanto en términos de velocidad como de cantidad de péptidos NELL purificados/recuperados. La presente invención proporciona un método para la purificación de péptidos NELL con una productividad más alta. Una baja productividad en la purificación de la proteína se considera en general un factor limitante de la tasa de producción en la producción de proteínas. Por lo tanto el logro de una mayor productividad es importante en la producción de proteínas.

**[0083]** En algunas realizaciones, el método incluye someter los péptidos NELL en bruto a cromatografía de membrana para obtener péptidos NELL purificados. En algunas realizaciones, el método incluye el uso de medios de purificación disponibles en el mercado en formato de membrana. En algunas realizaciones, el péptido NELL es un péptido NELL-1. En algunas realizaciones, el péptido NELL es un péptido NELL-2. Mediante el empleo de medios de purificación de membrana, se ha desarrollado un proceso de purificación eficaz para el péptido NELL mientras que los esfuerzos análogos con medios porosos han sido mucho menos eficaces.

**[0084]** La membrana de intercambio iónico puede ser una membrana de intercambio aniónico o una membrana de intercambio catiónico. No es en absoluto evidente que la cromatografía de membrana pueda usarse para purificar péptidos NELL.

**[0085]** Adicionalmente, es especialmente sorprendente que la cromatografía de intercambio catiónico sea eficaz para la purificación de péptidos NELL. Por ejemplo, el análisis de la secuencia de la proteína primaria de NELL-1 indica que su  $pI$  teórico es 5,8. En los intervalos de pH de 7-8,5 normalmente usados para purificar proteínas, se predijo que NELL-1 tendría una carga negativa neta y por lo tanto se uniría a los grupos funcionales de intercambio aniónico tales como aminas cuaternarias o secundarias y no necesariamente de intercambio catiónico. Inesperadamente, sin embargo, se encontró que NELL-1 se une tanto a los grupos funcionales de intercambio catiónico como aniónico.

**[0086]** En algunas realizaciones, la purificación del péptido/proteína Nell-1 puede efectuarse a través de un proceso de cromatografía usando un medio que incluye un catión metálico que tiene dos, tres o más cargas, por ejemplo, un catión de metal térreo, un catión de metal térreo raro. Los ejemplos de tales iones metálicos son, por ejemplo, Mg (++) , Ca (++) , Al (+++) , y cualquiera de los iones térreos raros Ln (+++). Tales iones metálicos pueden incluirse en una solución tampón o solución de elución.

**[0087]** En algunas realizaciones, la purificación puede emplear secuencialmente una cromatografía de intercambio catiónico, una cromatografía de intercambio aniónico y un medio de hidroxiapatita. En otras realizaciones, también puede emplearse de forma secuencial una cromatografía de intercambio aniónico, una cromatografía de intercambio catiónico y un medio de hidroxiapatita. Alternativamente, pueden introducirse otras combinaciones o etapas entre las secuencias mencionadas anteriormente.

**[0088]** Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

### Ejemplos

**[0089]** En general, los huéspedes de expresión pueden ser bacterias, levaduras y hongos, células de mamíferos, plantas, animales transgénicos o también pueden ser sistemas de expresión libres de células tales como los basados en extractos de germen de trigo o de E. coli. En general, los elementos de expresión pueden ser promotores de procariotas, levaduras, mamíferos y plantas o promotores virales. Las estrategias de expresión de proteínas pueden ser: estrategias intra o extracelulares, de proteínas de fusión y de exposición. El procesamiento aguas abajo de proteínas recombinantes puede incluir: el cultivo, lisis, filtración, ultrafiltración, precipitación, y/u otras estrategias de procesamiento/purificación de proteínas que abarcan la captura de proteínas, la purificación, el pulido y la optimización.

**Ejemplo 1. Expresión de péptidos NELL**

- [0090]** Un fragmento de ADNc se unió en el vector de expresión pIZT/V5-His (3,4 kb) (lugar EcoRV, Invitrogen) y se incluyó un péptido señal de melitina, un fragmento de ADNc BamHI-EcoRI del NELL1 de rata adulta y una secuencia de etiqueta FLAG. Las figuras 1A-1B son una representación de la secuencia de ácidos nucleicos de la construcción de ADNc usada en este ejemplo, y la secuencia peptídica pronosticada correspondiente.
- [0091]** Las células High Five (BTI-TN-5B-4) se adaptaron a un medio sin suero, y las células se transfectaron con el vector de expresión del péptido NELL1. Las células se trataron con zeocina para seleccionar solo las poblaciones celulares que expresaban las construcciones NELL1 FLAG. Se confirmó que las poblaciones celulares supervivientes eran transformantes estables. Se recogieron los medios extracelulares y se ensayaron para la presencia del péptido NELL1. El péptido NELL1 se purificó y se usó en los ensayos funcionales descritos a continuación.
- [0092]** La figura 2A es una ilustración de un gel de SDS-PAGE teñido con CBB del eluato de la UnoQ que contenía el péptido NELL1 purificado. El medio se aplicó en una columna UnoQ (Bio-Rad) como se describe en el presente documento. La Figura 2B muestra un Western blot usando un anticuerpo anti-FLAG que representa la expresión NELL1-FLAG en referencia a una escala de proteínas. Péptido: 140 kDa (precursor intracelular), 130 kDa (forma madura; péptido de 90 kDa), 400 kDa (forma secretada, homotrímero). En el ejemplo anterior, la productividad del sistema de expresión era de aproximadamente 3 mg de péptido NELL1/l de medio.
- [0093]** En relación a otros sistemas de expresión que no expresaron o secretaron péptidos en absoluto (tales como la expresión bacteriana, incluyendo levadura) o cuya producción de péptidos era extremadamente baja (por ejemplo, el sistema de péptido fusionado a *E. coli*, células CHO-dhfr, > 10 mcg/l) la producción con los sistemas descritos (células de mamífero y de insecto) fue sorprendente y sustancialmente más eficaz en la producción de grandes cantidades de proteína funcional.
- [0094]** *Expresión y purificación de la proteína NELL 1 de rata recombinante.* Para la producción del péptido NELL1 marcado con FLAG en el C terminal por células de insecto, se construyó un plásmido pIZT-NELL1-FLC insertando el ADNc de NELL1 de rata fusionado a una secuencia de epítipo FLAG derivada del plásmido pTB701-NELL1-FLC (Kuroda, BBRC, 265, 752-757, 1999) en el vector de expresión de insecto pIZT/V5-His (Invitrogen). Además, la secuencia señal de secreción original de NELL1 se reemplazó por la secuencia señal de melitina de abeja melífera usando métodos de PCR. Las células High Five se adquirieron de Invitrogen, y se cultivaron en Medio sin suero High Five (Invitrogen). Las células High Five se transfectaron con el plásmido pIZT-NELL1-FLC usando FuGene6 (Roche). Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células se seleccionaron con 400 mg/ml de zeocina (Invitrogen). Cada 3 a 4 días se reemplazó el medio selectivo hasta que se estableció la línea celular de expresión estable. La secreción de NELL1 se confirmó usando inmunoprecipitación y análisis de Western blot. Se encontró que las células High Five expresaban los péptidos NELL1 (140 kDa) en el medio de cultivo.
- [0095]** El péptido NELL1-FLC de rata recombinante se purificó del medio de cultivo de células High Five resistentes a zeocina mediante cromatografía de intercambio aniónico usando una columna UNO Q-1 (Bio-Rad). El péptido NELL1 se eluyó en NaCl 500 mM. Para la producción del péptido NELL1 marcado con FLAG en el C terminal por células COS7, se construyó un plásmido pcDNA3.1-NELL1-FLC insertando el ADNc de NELL1 de rata unido a una secuencia de epítipo FLAG derivada del plásmido pTB701-NELL1-FLC en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 (Invitrogen). Las células COS7 se cultivaron en DMEM suplementado con FBS al 10 %. Las células COS7 se transfectaron con el pcDNA3.1-NELL1-FLC usando el plásmido del péptido señal de NELL endógeno y usando el método de electroporación. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio de cultivo se sometió a inmunoprecipitación y análisis de Western blot para el péptido NELL1.
- [0096]** La Figura 2C es una ilustración de un gel de SDS-PAGE teñido con CBB del eluato de la UnoQ que incluía NELL1-FLAG. Estos estudios de expresión mostraron que las células COS no expresaron el péptido NELL funcional, sin la modificación del N terminal del NELL para aumentar la eficacia de secreción tal como al incluir una secuencia señal. La Figura 2D es una ilustración de un Western blot usando un anticuerpo anti-FLAG que representa la expresión de NELL1-FLAG.
- [0097]** *Expresión y purificación de la proteína NELL 2 de rata recombinante.* Para la producción del péptido NELL2 marcado con FLAG en el C terminal por células de insecto, se construyó un plásmido pIZT-NELL2-FLC insertando ADNc de NELL2 de rata fusionado a una secuencia de epítipo FLAG derivada del plásmido pTB701-NELL2-FLC en el vector de expresión de insecto pIZT/V5-His (Invitrogen). Las células High Five se adquirieron de Invitrogen, y se cultivaron en medio sin suero High Five (Invitrogen). Las células High Five se transfectaron con el plásmido pIZT-NELL2-FLC usando FuGene6 (Roche). Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células se seleccionaron con 400 mg/ml de zeocina (Invitrogen). Los medios selectivos se reemplazaron cada 3 a 4 días, hasta que se estableció la línea celular de expresión estable. La expresión de NELL2 se confirmó en el medio de cultivo usando inmunoprecipitación y análisis de Western blot. Se encontró que las células High Five expresaban los péptidos NELL2 (140 kDa) en el medio de cultivo.

[0098] El péptido NELL2-FLC de rata recombinante se purificó del medio de cultivo de células High Five resistentes a zeocina mediante cromatografía de intercambio aniónico usando una columna UNO Q-1 (Bio-Rad). El péptido NELL2-FLC se eluyó en NaCl 500 mM.

5 **Ejemplo 2 Expresión de NELL 1 en sistemas de mamífero**

[0099] El sistema de expresión de mamífero usado para la producción de NELL1rh mediante la liberación del ADN no vírico en la presente invención puede incluir, pero sin limitación estos sistemas de suspensión estable usados de manera común enumerados en la Tabla 1. Se describen a continuación los protocolos relativamente detallados que incluyen el diseño del vector, el cultivo de la línea celular huésped, la transfección y la selección de la línea celular estable así como la purificación de Nell-1rh en un sistema HEK 293 y CHO, pero son bien conocidos por los expertos en la materia.

Tabla 1. Sistema de expresión de mamífero para la producción de Nell-1rh

Sistema	Vector parental	Secuencia líder	Amplificación del gen
CHO	p3Xflag-CMV	preprotripsina	No/opcional
DXB11	mp19-Lp	tPA humano	DHFR/MTX
HEK293	pSecTag	inmunoglobulina	No/opcional
NS/0 o Sp2/0	pdCs-Fc-X	Cadena ligera de Ig y fragmento Fc	DHFR/MTX
	pEE12	n.d.	GS/MSX

DHFR: dihidrofolato reductasa; MTX: metotrexato; GS: glutamina sintetasa; MSX: metionina sulfoximina.

15

A. Sistema CHO nº 1

[0100] **Diseño del vector:** Un fragmento de ADNc se unió en el vector de expresión p3XFlag-CMV (Sigma). La construcción de expresión resultante, pCMV-rhNELL3Xflag, incluye una secuencia conductora de preprotripsina, un fragmento de ADNc de la región que codifica NELL 1 maduro de ser humano y unas secuencias 3Xflag en el C terminal.

[0101] **Línea celular huésped:** Las CHO-K1 eran una línea celular adherente y pueden adaptarse a un cultivo en suspensión en un medio sin suero. La construcción de pCMV-rhNell-1-3Xflag se transfirió o bien por tratamiento con lipofectamina (Invitrogen) o con fosfatos de calcio. Las líneas celulares estables se seleccionaron añadiendo de G418 (400-600 µg/ml) en el medio de cultivo celular durante aproximadamente dos semanas. Los transformantes estables se seleccionaron adicionalmente para los clones individuales con alta productividad de NELL1rh mediante dilución limitante. Las líneas celulares estables seleccionadas pueden emplearse en biorreactores a escala de laboratorio o industrial para la producción de Nell-1rh.

[0102] **Procedimiento de purificación:** El péptido NELL1rh que contenían los medios o el lisado celular se purificó a través de una columna de afinidad M2 (Sigma) con anticuerpos anti-FLAG en su estado nativo y se eluyó con el péptido 3xFLAG.

35 B. Sistema CHO nº 2

[0103] **Diseño del vector:** La Figura 3A representa la secuencia de ácidos nucleicos de la construcción de ADNc y la secuencia de aminoácidos de los tres péptidos señal diferentes que se usaron para las construcciones.

[0104] **Línea celular huésped:** Las CHO-K1 eran una línea celular adherente y pueden adaptarse a un cultivo en suspensión en un medio sin suero. La construcción de pcDNA3.1-hNELL1-c-myc/His, pIL2-hNELL1-c-myc/His o pN2-hNELL1-c-myc/His se transfirió o bien por tratamiento con lipofectamina (Invitrogen) o con fosfatos de calcio. Las líneas celulares estables se seleccionaron añadiendo G418 (400-600 µg/ml) en el medio de cultivo celular durante aproximadamente dos semanas. Los transformantes estables se seleccionaron adicionalmente para clones individuales con alta productividad de NELL1rh mediante dilución limitante. Las líneas celulares estables seleccionadas pueden emplearse en biorreactores a escala de laboratorio o industrial, para la producción de NELL1rh.

[0105] **Procedimiento de purificación:** El péptido NELL1rh que contenían los medios o lisado celular se purificó a través de inmunoprecipitación a través de agarosa anti-c-myc. La Figura 3B es un Western blot con un anticuerpo anti-c-myc que detecta la secreción de NELL1 de transfecciones con diferentes construcciones después de la inmunoprecipitación usando anticuerpos agarosa anti-c-myc. La Figura 3C es un Western blot con anticuerpos anti-

c-myc o anti-NELL1 humano de ratón que detecta la secreción de NELL1 después de la inmunoprecipitación usando sefarosa activada con NHS con anticuerpos anti-Nell-1 humano de conejo.

### C. Sistema CHO nº 3

5

**[0106]** *Diseño del vector:* Se construyeron construcciones de ADNc registradas que expresaban un péptido NELL1 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente.

**[0107]** *Línea celular huésped:* Las líneas celulares CHO registradas eran de una línea celular adherente y pueden adaptarse a un cultivo en suspensión en un medio sin suero. Se transfectaron las construcciones registradas. Las líneas celulares estables se seleccionaron añadiendo factores apropiados en el medio de cultivo celular durante aproximadamente dos semanas. Los transformantes estables se seleccionaron adicionalmente para clones individuales con alta productividad de NELL1rh mediante dilución limitante. Las líneas celulares estables seleccionadas pueden emplearse en biorreactores a escala de laboratorio o industrial para la producción de NELL1rh.

**[0108]** *Procedimiento de purificación:* El péptido NELL1rh que contenían los medios o lisado celular se purificó a través de métodos analíticos y preparativos de purificación de proteínas bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad, cromatografía de inmunofinidad, cromatografía líquida de alto rendimiento).

**[0109]** *Procedimiento de concentración:* El NELL1rh se concentró usando liofilización o ultrafiltración.

### D. Sistema HEK293

25

**[0110]** *Diseño del vector:* Un fragmento de ADNc se unió en el vector de expresión pSecTagA (Invitrogen). La construcción de expresión resultante, pSec-hNell-1-Tag, incluye una secuencia líder de cadena  $\kappa$  de inmunoglobulina murina, un fragmento de ADNc de la región que codifica el NELL1 maduro humano y la etiqueta dual de las secuencias Myc y His en el C terminal.

30

**[0111]** *Línea celular huésped:* La línea celular de riñón embrionario humano, HEK-293 que se adaptó a un medio sin suero y se cultivó en un formato en suspensión, se transfectó con el vector de expresión del péptido NELL1, pSec-hNell-1-Tag. Las células o bien se cultivaron durante un par de días como transfección transitoria antes de recoger el medio acondicionado para la purificación de Nell-1rh o se trataron con zeocina (250  $\mu\text{g/ml}$ ) para la selección de la línea celular de expresión estable. Los transformantes estables se seleccionaron adicionalmente para clones individuales con alta productividad de Nell-1rh mediante dilución limitante. Las líneas celulares estables seleccionadas pueden emplearse en biorreactores a escala de laboratorio o industrial para la producción de Nell-1rh.

**[0112]** *Procedimiento de purificación:* El péptido Nell-1rh que contenían los medios se purificó a través de una columna de afinidad de  $\text{Ni}^{2+}$  en su condición nativa y se eluyó con imidazol 1 M. El Nell-1rh se ensayó para su integridad, pureza y biactividad después de una diálisis de manera extensiva frente al menos 1000 volúmenes de PBS (pH 7,4) a 4 °C durante 20 h.

**[0113]** Además, las modificaciones de los vectores parentales para la sustitución de la secuencia líder existente con una nueva tal como una secuencia líder de albúmina de suero de rata, CD33, tPA e interleucina-2 humana o la adición de una diana de amplificación del gen tal como DHFR o GS en la secuencia de la cadena principal dará como resultado nuevos vectores y sistemas de expresión. En la presente invención, el péptido señal nativo de Nell-1 humano no es suficientemente eficaz para guiar la secreción de proteínas y a veces incluso la secuencia conductora externa tampoco funcionaba bien. Por lo tanto, podría ser necesaria la construcción del vector de expresión con una fusión en fase de una pequeña proteína secretora natural tal como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) humano mediante un espaciador que contiene una etiqueta His intraproteína y un sitio de escisión proteolítica como "MPHHHHHHGGDDDDDKDPM" (SEQ ID NO: 614). Las etiquetas de epítomos usadas para la purificación de NELL1 pueden ser una de las siguientes: 6xHistidinas, 3xFLAG, Myc, GST (glutathión S-transferasa), EGFP o CTHS (mitad C terminal de SUMO que representa una pequeña proteína modificadora de ubiquitina), etc, pero también podría ser el doble de His más Myc como el plásmido pSecTag enumerado en la Tabla 1 (*anterior*).

**[0114]** Además, los vectores dicistrónicos o multicistrónicos que usan IRES podrían construirse para la expresión reguladora o inducible de Nell-1rh en determinadas circunstancias. Se considerarán para la mejora de la producción de Nell-1rh las modificaciones genéticas de las líneas celulares huésped para la obtención de una proliferación más duradera y una apoptosis retrasada o compatible con los requerimientos especiales, tales como un sistema inducible por Tet (tetraciclina) y un sistema de integración específica de sitio Fip-In.

**[0115]** Además de la expresión estable del sistema para la producción de Nell-1rh mencionado anteriormente, no se excluiría la posibilidad de establecer un enfoque de transfección transitoria a gran escala (LST) usando múltiples

miligramos del vector plásmido purificado (pREP4) para transfectar las células en suspensión HEK 293 o BHK con un polímero catiónico PEI como apoyo alternativo o complementario al sistema estable.

### **Ejemplo 3 Purificación de la proteína NELL2 del medio de cultivo**

5

**[0116]** Las células High Five que llevan el pIZT-FLC-NELL2 se cultivaron durante aproximadamente tres días en un medio de cultivo sin suero (1 l). El medio de cultivo se centrifugó a 3000 x g durante 5 minutos y se recogió el sobrenadante. El PMSF se añadió a una concentración final de 1 mM. Se añadió la solución de sulfato de amonio saturado (saturación al 80 % (v/v)) y la solución se mantuvo a 4 grados durante 1 hora. La solución se centrifugó a 10 15000 x g durante 30 min y se recogió el precipitado. El precipitado se disolvió en 50 ml de Tris-HCl 20 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM a 4 grados y se aplicó en una columna UnoQ de cromatografía de intercambio aniónico (6 ml, Bio-Rad) equilibrada en Tris-HCl 20 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM a 4 grados (velocidad de 1 ml/min mediante FPLC (Amersham-Pharmacia)). La columna se lavó completamente con el mismo tampón.

15 **[0117]** Después la proteína de unión se eluyó mediante la progresión de NaCl de 0 M a 1,5 M en el mismo tampón. Las fracciones NELL2-FLAG se identificaron mediante Western blot usando un Ac anti-Flag M2 (Sigma). Las fracciones positivas se recogieron en un tubo. El producto final se dializó en el tubo de celulosa sin costura (Wako, PM del punto de corte 12000) frente a 1 l de PBS durante la noche a 4 grados. El producto se almacenó a -70 grados.

20

### **Ejemplo 4 Desarrollo de la línea celular y expresión de NELL-1**

**[0118]** Se desarrolló una serie de líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban la proteína Nell-1 recombinante humana de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente o los procedimientos conocidos en la técnica. Las líneas celulares se seleccionaron de acuerdo con métodos conocidos (se ruega ver las referencias 1-8, a continuación). Se cultivaron los 12 mejores clones en un medio para amplificar la expresión. Se subclonaron los conjuntos celulares que presentaban la expresión más alta de Nell-1 humano mediante ELISA. Después se sometieron a amplificación, tras lo cual los conjuntos celulares se volvieron a seleccionar mediante ELISA. A partir de este procedimiento, se ampliaron los diez subclones de expresión amplificada con MTX más alta 30 desde la transfección.

**[0119]** Los seis subclones de expresión más alta se adaptaron para crecer en un medio sin proteínas. Se evaluaron todos los clones adaptados sin suero para la expresión de Nell-1 mediante ELISA y mediante gel con SDS. Los clones en los que se observó la mejor expresión en MTX 1.000 nM se identificaron como N2- 35 1.9E10.1F9.4C2, N2-1.9E10.1F9.5H6, N2-1.9E10.1 F9.5H2. Todos expresaron la proteína Nell-1 a niveles  $\geq 40$   $\mu\text{g/ml}$  mediante ELISA.

- (1) Urlaub, G. & Chasin, L. (1980) Isolation of Chinese Hamster Cell Mutants Deficient in Dihydrofolate Reductase Activity. Proc Natl. Acad. Sci. 77: 4216-4220
- 40 (2) Kao, F.-T. y Puck, T. T. (1967) Genetics of somatic mammalian cells. IV. Properties of Chinese hamster cells with respect to the requirement for proline. Genetics 55: 513-524
- (3) Wigler, M., Perucho, M., Kurtz, D., Dana, S., Pellicer, A, Axel, R., y Silverstein, S. (1980) Transformation of mammalian genes with an amplifiable dominant-acting gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol 77: 3567-3570.
- (4) Bourouis, M. y Jarry, B. (1983) Vectors containing a prokaryotic dihydrofolate reductase gene transform 45 *Drosophila* cells to methotrexate resistance. EMBO J. 2: 1099-1104.
- (5) Ringold, G., Dieckmann, B., y Lee, F. (1982) Co-expression and amplification of dihydrofolate reductase cDNA and the *Escherichia coli* XGPRT gene in Chinese hamster ovary cells. Journal of Molecular and Applied Genetics, Vol. 1:3: 165-175.
- (6) Gasser C.S., Simonsen C.C., Schilling J.W., Schimke R.T. (1982) Expression of abbreviated mouse 50 dihydrofolate reductase genes in cultured hamster cells. Proc. Natl. Acad. Sci. V 79: 6522-6526.
- (7) Kaufman, R.J., Wasley, L.C., Spiliotes, A.J., Gossels, S.D., Latt, S.A., Larsen, G.R. y Kay, R.M. (1985) Coamplification and co-expression of human tissue type plasminogen activator and murine dihydrofolate reductase sequences in Chinese hamster ovary cells. Mol. Cell. Biol. Vol 5: 1750-1759.
- (8) Simonsen, C.C. y Levinson, A.D. (1983) Isolation and expression of an altered mouse dihydrofolate reductase 55 cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 2495-2499.

**[0120]** Aunque las realizaciones particulares de la presente invención se han mostrado y descrito, será obvio para los expertos en la materia que se pueden hacer cambios y modificaciones sin apartarse de la presente invención en sus aspectos más amplios.

60



**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de expresión de un péptido en una célula de mamífero que comprende:
  - 5 proporcionar una construcción de ácido nucleico que incluye al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal que no es de insecto; transfectar una célula de mamífero con la construcción de ácido nucleico; cultivar la célula de mamífero en condiciones que permitan la expresión del péptido NELL, recoger una solución en crudo que comprende el péptido NELL secretado de la célula de mamífero; y
  - 10 purificar el péptido NELL, en el que el péptido señal que no es de insecto es un péptido señal de secreción que no es de insecto; y en el que la purificación comprende someter la solución en crudo a un proceso de cromatografía de intercambio catiónico para obtener un péptido NELL purificado, en el que dicho proceso de cromatografía de intercambio catiónico comprende un medio que comprende un ion metálico que tiene dos o más cargas, en el que dichos iones metálicos están incluidos en una solución tampón o solución de elución.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la célula de mamífero es una célula de ovario de hámster chino (CHO).
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido nucleico codifica NELL1 o NELL2, en el que NELL1 se selecciona del grupo que comprende: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y en el que NELL2 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14.
- 25 4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente ensayar la actividad del péptido NELL en la inducir la formación ósea.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el péptido señal de secreción que no es de insecto es un péptido 30 señal de secreción de planta o un péptido señal de secreción de animal, en el que el péptido señal de secreción de animal es un péptido señal de secreción de mamífero.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el ion metálico es el ion calcio.
- 35 7. Un procedimiento de purificación de un péptido NELL que comprende proporcionar una solución en crudo que contiene un péptido NELL, y someter la solución en crudo a un proceso de cromatografía de intercambio catiónico para obtener un péptido NELL purificado, en el que el péptido NELL es un péptido NELL-1 o NELL-2, y en el que el proceso de cromatografía comprende un medio que comprende un ion metálico que tiene dos o más 40 cargas, en el que dichos iones metálicos están incluidos en una solución tampón o solución de elución.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el ion metálico es el ion calcio.
- 45 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la solución en crudo que contiene el péptido NELL-1 o NELL-2 se obtiene expresando una construcción de ácido nucleico en una célula de mamífero, comprendiendo la construcción de ácido nucleico al menos un ácido nucleico que codifica al menos un péptido NELL-1 o NELL-2 en fase con un ácido nucleico que codifica un péptido señal que no es de insecto que es un péptido señal de secreción que no es de insecto.
- 50 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que NELL1 se selecciona del grupo que comprende: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y en el que NELL2 se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14.
- 55 11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la célula de mamífero es una célula CHO.
12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el péptido señal de secreción que no es de insecto es un péptido señal de secreción de planta o un péptido señal de secreción de animal, en el que el péptido señal de 60 secreción de animal es un péptido señal de secreción de mamífero.
13. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 7, en el que el proceso de cromatografía de intercambio catiónico se usa en combinación con un proceso de cromatografía de intercambio aniónico.
- 65 14. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 7, en el que el proceso de cromatografía de intercambio catiónico se

usa en combinación con un medio de hidroxiapatita.

ES 2 595 364 T3

atg	aaa	ttc	tta	gtc	aac	gtt	gca	cta	gtt	ttt	atg	gtc	gtg	tac	att	48	SEQ ID NO: 609
Met	Lys	Phe	Leu	Val	Asn	Val	Ala	Leu	Val	Phe	Met	Val	Val	Tyr	Ile	SEQ ID NO: 610	
1			5					10					15				
tct	tac	atc	tat	gcg	atg	ccg	atg	gat	gtg	att	tta	gtt	ttg	tgg	ttc	96	
Ser	Tyr	Ile	Tyr	Ala	Met	Pro	Met	Asp	Val	Ile	Leu	Val	Leu	Trp	Phe		
			20				25						30				
tgt	gta	tgc	acc	gcc	agg	aca	gtg	ttg	ggc	ttt	ggg	atg	gac	cct	gac	144	
Cys	Val	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr	Val	Leu	Gly	Phe	Gly	Met	Asp	Pro	Asp		
		35					40					45					
ctt	cag	ctg	gac	atc	atc	tca	gag	ctc	gac	ctg	gtg	aac	acc	acc	ctg	192	
Leu	Gln	Leu	Asp	Ile	Ile	Ser	Glu	Leu	Asp	Leu	Val	Asn	Thr	Thr	Leu		
	50					55					60						
gga	gtc	acg	cag	gtg	gct	gga	ctg	cac	aac	gcc	agt	aaa	gca	ttt	cta	240	
Gly	Val	Thr	Gln	Val	Ala	Gly	Leu	His	Asn	Ala	Ser	Lys	Ala	Phe	Leu		
65					70					75					80		
ttt	caa	gat	gta	cag	aga	gag	atc	cat	tcg	gcc	cct	cac	gtg	agt	gag	288	
Phe	Gln	Asp	Val	Gln	Arg	Glu	Ile	His	Ser	Ala	Pro	His	Val	Ser	Glu		
				85					90					95			
aag	ctg	atc	cag	cta	ttc	cgg	aat	aag	agc	gag	ttc	acc	ttt	ttg	gct	336	
Lys	Leu	Ile	Gln	Leu	Phe	Arg	Asn	Lys	Ser	Glu	Phe	Thr	Phe	Leu	Ala		
			100					105					110				
aca	gtg	cag	cag	aaa	cca	tcc	acc	tca	ggg	gtg	ata	ctg	tcc	atc	cgg	384	
Thr	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Ser	Thr	Ser	Gly	Val	Ile	Leu	Ser	Ile	Arg		
		115					120					125					
gag	ctg	gag	cac	agc	tat	ttt	gaa	ctg	gag	agc	agt	ggc	cca	aga	gaa	432	
Glu	Leu	Glu	His	Ser	Tyr	Phe	Glu	Leu	Glu	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Glu		
	130					135					140						
gag	ata	cgc	tac	cat	tac	ata	cat	ggt	gga	aag	ccc	agg	act	gag	gcc	480	
Glu	Ile	Arg	Tyr	His	Tyr	Ile	His	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Thr	Glu	Ala		
145					150					155					160		
ctt	ccc	tac	cgc	atg	gca	gac	gga	caa	tgg	cac	aag	gtc	gcg	ctg	tca	528	
Leu	Pro	Tyr	Arg	Met	Ala	Asp	Gly	Gln	Trp	His	Lys	Val	Ala	Leu	Ser		
				165					170					175			
gtg	agc	gcc	tct	cac	ctc	ctg	ctc	cac	atc	gac	tgc	aat	agg	att	tac	576	
Val	Ser	Ala	Ser	His	Leu	Leu	Leu	His	Ile	Asp	Cys	Asn	Arg	Ile	Tyr		
			180					185					190				
gag	cgt	gtg	ata	gac	cct	ccg	gag	acc	aac	ctt	cct	cca	gga	agc	aat	624	
Glu	Arg	Val	Ile	Asp	Pro	Pro	Glu	Thr	Asn	Leu	Pro	Pro	Gly	Ser	Asn		
		195					200						205				

Figura 1A

ES 2 595 364 T3

ctg tgg ctt ggg caa cgt aac caa aag cat ggc ttt ttc aaa gga atc Leu Trp Leu Gly Gln Arg Asn Gln Lys His Gly Phe Phe Lys Gly Ile 210 215 220	672 SEQ ID NO:609 SEQ ID NO:610
atc caa gat ggt aag atc atc ttc atg ccg aat ggt ttc atc aca cag Ile Gln Asp Gly Lys Ile Ile Phe Met Pro Asn Gly Phe Ile Thr Gln 225 230 235 240	720
tgt ccc aac ctc aat cgc act tgc cca aca tgc agt gac ttc ctg agc Cys Pro Asn Leu Asn Arg Thr Cys Pro Thr Cys Ser Asp Phe Leu Ser 245 250 255	768
ctg gtt caa gga ata atg gat ttg caa gag ctt ttg gcc aag atg act Leu Val Gln Gly Ile Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ala Lys Met Thr 260 265 270	816
gca aaa ctg aat tat gca gag acg aga ctt ggt caa ctg gaa aat tgc Ala Lys Leu Asn Tyr Ala Glu Thr Arg Leu Gly Gln Leu Glu Asn Cys 275 280 285	864
cac tgt gag aag acc tgc caa gtg agt ggg ctg ctc tac agg gac caa His Cys Glu Lys Thr Cys Gln Val Ser Gly Leu Tyr Arg Asp Gln 290 295 300	912
gac tcc tgg gtg gat ggt gac aac tgt ggg aac tgc acg tgc aaa agt Asp Ser Trp Val Asp Gly Asp Asn Cys Gly Asn Cys Thr Cys Lys Ser 305 310 315 320	960
ggg gcc gtg gag tgc cgc agg atg tcc tgt ccc ccg ctc aac tgt tcc Gly Ala Val Glu Cys Arg Arg Met Ser Cys Pro Pro Leu Asn Cys Ser 325 330 335	1008
ccg gac tca ctt cct gtg cac att tcc ggc cag tgt tgt aaa gtt tgc Pro Asp Ser Leu Pro Val His Ile Ser Gly Gln Cys Cys Lys Val Cys 340 345 350	1056
aga cca aaa tgt atc tat gga gga aaa gtt ctt gct gag ggc cag cgg Arg Pro Lys Cys Ile Tyr Gly Gly Lys Val Leu Ala Glu Gly Gln Arg 355 360 365	1104
att tta acc aag acc tgc cgg gaa tgt cga ggt gga gtc ttg gta aaa Ile Leu Thr Lys Thr Cys Arg Glu Cys Arg Gly Gly Val Leu Val Lys 370 375 380	1152
atc aca gaa gct tgc cct cct ttg aac tgc tca gca aag gat cat att Ile Thr Glu Ala Cys Pro Pro Leu Asn Cys Ser Ala Lys Asp His Ile 385 390 395 400	1200
ctt cca gag aat cag tgc tgc agg gtc tgc cca ggt cat aac ttc tgt Leu Pro Glu Asn Gln Cys Cys Arg Val Cys Pro Gly His Asn Phe Cys 405 410 415	1248

Figura 1B

ES 2 595 364 T3

gca gaa gca cct aag tgc gga gaa aac tcg gaa tgc aaa aat tgg aat	1296	SEQ ID NO: 609
Ala Glu Ala Pro Lys Cys Gly Glu Asn Ser Glu Cys Lys Asn Trp Asn		SEQ ID NO: 610
420	425	430
aca aaa gca acc tgt gag tgc aag aat gga tac atc tct gtc cag ggc	1344	
Thr Lys Ala Thr Cys Glu Cys Lys Asn Gly Tyr Ile Ser Val Gln Gly		
435	440	445
aac tct gca tac tgt gaa gat att gat gag tgt gca gct aaa atg cac	1392	
Asn Ser Ala Tyr Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ala Lys Met His		
450	455	460
tat tgt cat gcc aac acc gtg tgt gtc aac ttg ccg ggg ttg tat cgc	1440	
Tyr Cys His Ala Asn Thr Val Cys Val Asn Leu Pro Gly Leu Tyr Arg		
465	470	475
tgt gac tgc gtc cca ggg tac atc cgt gtg gat gac ttc tct tgt acg	1488	
Cys Asp Cys Val Pro Gly Tyr Ile Arg Val Asp Asp Phe Ser Cys Thr		
485	490	495
gag cat gat gat tgt ggc agc gga caa cac aac tgc gac aaa aat gcc	1536	
Glu His Asp Asp Cys Gly Ser Gly Gln His Asn Cys Asp Lys Asn Ala		
500	505	510
atc tgt acc aac aca gtc cag gga cac agc tgc acc tgc cag ccg ggt	1584	
Ile Cys Thr Asn Thr Val Gln Gly His Ser Cys Thr Cys Gln Pro Gly		
515	520	525
tac gtg gga aat ggc acc atc tgc aaa gca ttc tgt gaa gag ggt tgc	1632	
Tyr Val Gly Asn Gly Thr Ile Cys Lys Ala Phe Cys Glu Glu Gly Cys		
530	535	540
aga tac gga ggt acc tgt gtg gct cct aac aag tgt gtc tgt cct tct	1680	
Arg Tyr Gly Gly Thr Cys Val Ala Pro Asn Lys Cys Val Cys Pro Ser		
545	550	555
gga ttc acg gga agc cac tgt gag aaa gat att gat gaa tgc gca gag	1728	
Gly Phe Thr Gly Ser His Cys Glu Lys Asp Ile Asp Glu Cys Ala Glu		
565	570	575
gga ttc gtt gaa tgc cac aac tac tcc cgc tgt gtt aac ctg cca ggg	1776	
Gly Phe Val Glu Cys His Asn Tyr Ser Arg Cys Val Asn Leu Pro Gly		
580	585	590
tgg tac cac tgt gag tgc aga agc ggt ttc cat gac gat ggg acc tac	1824	
Trp Tyr His Cys Glu Cys Arg Ser Gly Phe His Asp Asp Gly Thr Tyr		
595	600	605
tca ctg tcc ggg gag tcc tgc att gat atc gat gaa tgt gcc tta aga	1872	
Ser Leu Ser Gly Glu Ser Cys Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Leu Arg		
610	615	620

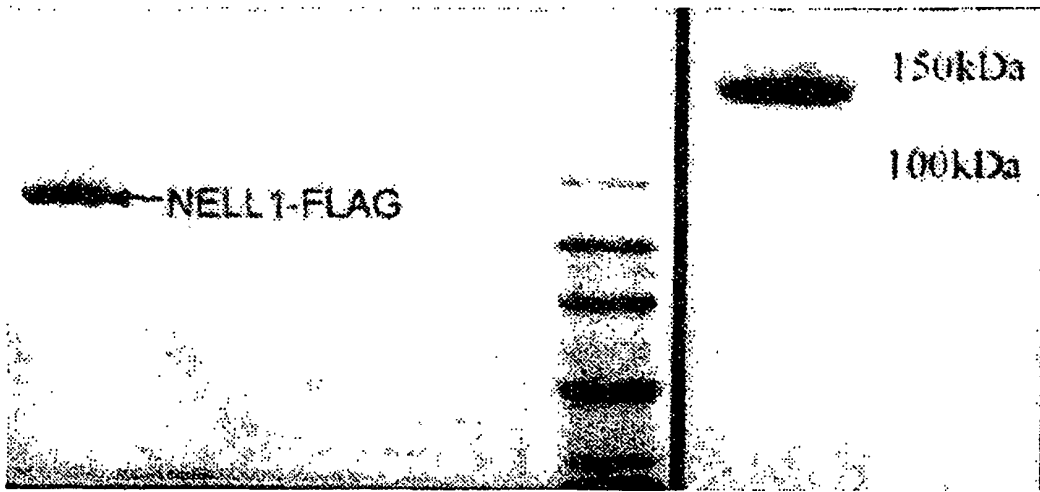
Figura 1C

ES 2 595 364 T3

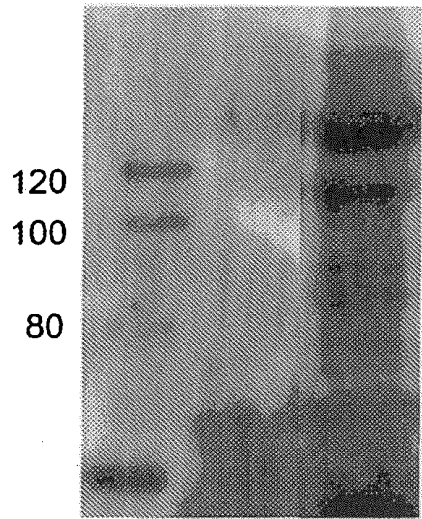
act cac act tgt tgg aat gac tct gcc tgc atc aac tta gca gga gga	1920	SEQ ID NO: 609
Thr His Thr Cys Trp Asn Asp Ser Ala Cys Ile Asn Leu Ala Gly Gly		SEQ ID NO: 610
625	630	635
640		
ttt gac tgc ctg tgt ccc tct ggg ccc tcc tgc tct ggt gac tgt ccc	1968	
Phe Asp Cys Leu Cys Pro Ser Gly Pro Ser Cys Ser Gly Asp Cys Pro		
645	650	655
660		
cac gaa gga ggg ctg aag cat aat ggg cag gtg tgg att ctg aga gaa	2016	
His Glu Gly Gly Leu Lys His Asn Gly Gln Val Trp Ile Leu Arg Glu		
660	665	670
675		
gac agg tgt tca gtc tgt tcc tgc aag gat ggg aag ata ttc tgc cgg	2064	
Asp Arg Cys Ser Val Cys Ser Cys Lys Asp Gly Lys Ile Phe Cys Arg		
675	680	685
690		
egg aca gct tgt gat tgc cag aat cca aat gtt gac ctt ttt tgc tgc	2112	
Arg Thr Ala Cys Asp Cys Gln Asn Pro Asn Val Asp Leu Phe Cys Cys		
690	695	700
705		
cca gag tgc gat acc agg gtc acc agc caa tgt tta gat caa agt gga	2160	
Pro Glu Cys Asp Thr Arg Val Thr Ser Gln Cys Leu Asp Gln Ser Gly		
705	710	715
720		
cag aag ctc tat cga agt gga gac aac tgg acc cac agc tgc cag cag	2208	
Gln Lys Leu Tyr Arg Ser Gly Asp Asn Trp Thr His Ser Cys Gln Gln		
725	730	735
740		
tgc cga tgt ctg gaa gga gag gca gac tgc tgg cct ctg gct tgc cct	2256	
Cys Arg Cys Leu Glu Gly Glu Ala Asp Cys Trp Pro Leu Ala Cys Pro		
740	745	750
755		
agt ttg ggc tgt gaa tac aca gcc atg ttt gaa ggg gag tgt tgt ccc	2304	
Ser Leu Gly Cys Glu Tyr Thr Ala Met Phe Glu Gly Glu Cys Cys Pro		
755	760	765
770		
cga tgt gtc agt gac ccc tgc ctg gct ggt aat att gcc tat gac atc	2352	
Arg Cys Val Ser Asp Pro Cys Leu Ala Gly Asn Ile Ala Tyr Asp Ile		
770	775	780
785		
aga aaa act tgc ctg gac agc ttt ggt gtt tcg agg ctg agc gga gcc	2400	
Arg Lys Thr Cys Leu Asp Ser Phe Gly Val Ser Arg Leu Ser Gly Ala		
785	790	795
800		
gtg tgg aca atg gct gga tct cct tgt aca acc tgc aaa tgc aag aat	2448	
Val Trp Thr Met Ala Gly Ser Pro Cys Thr Thr Cys Lys Cys Lys Asn		
805	810	815
820		
ggg aga gtc tgc tgc tct gtg gat ctg gag tgt att gag aat aac tga	2496	
Gly Arg Val Cys Cys Ser Val Asp Leu Glu Cys Ile Glu Asn Asn		
820	825	830
835		
gac tac aag gac gac gat gac aag	2520	SEQ ID NO.: 609
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys		SEQ ID NO.: 610
835		

Figura 2A

Figura 2B



proteína NELL1-FLAG purificada



Vector NELL1

Figura 2C

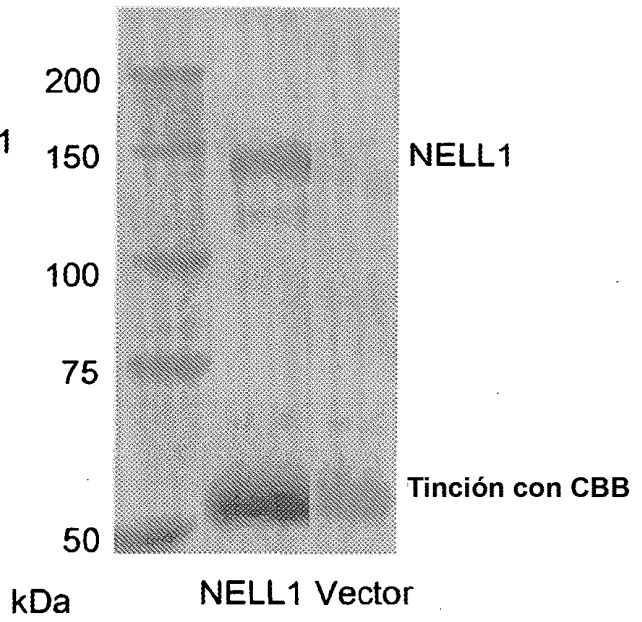
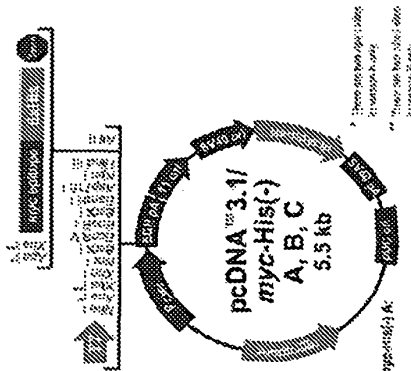


Figura 2D

**Péptido señal**

SEQ ID NO: 611	NELL1	: MPMDLILVVWFVCVCTA	16AA
SEQ ID NO: 612	NELL2	: MESRVLRLTFCLIFGLGAVWG	21AA+2AA para el conector
SEQ ID NO: 613	IL-2	: MYRMQLLSICIALSLALVTNS	20AA+2AA para el conector

pcDNA3.1-hNELL1-c-myc/His  
 pIL2-hNELL1-c-myc/His  
 pN2-hNELL1-c-myc/His



Components for pcDNA3.1(+myc-His(+)) 5.5 kb construct:  
 7867: promoter; bases 206-651  
 17: aminoterminal tag; bases 661-882  
 Multiple cloning site; bases 968-1009  
 206: origin; bases 1021-1308  
 Replication; bases 1308-1369  
 833: selective growing site; bases 1115-1153  
 524: promoter; bases 1163-1183  
 11: origin; bases 1188-1217  
 5365: promoter; bases 1944-2163  
 Multiple cloning site; bases 2207-2254  
 412: ori; bases 2016-2102  
 Ampicillin resistance gene; bases 2286-2526

1 MPMDLILVVWFVCVCTARTVY GFGMPDLM DIVTELDLVN TILGVAQVSG MHRAS 41 51  
 61 QDIEREIHAA PIVSEKLIQL FQNKSEFTIL AVVQKPSIS GVLEIRELE HSYFE  
 121 LKDEIRYHYI HNGKPRTEAL PYRMADQWH KVALSVSASH LLHVDENRI YERVI  
 181 NLPFGINWL GQRNQKHGIF KGLIQDGKLI FPNNGYITOC PNDNHTCPTC SDFLS  
 241 MDLQELLAM TAKLNYAETR LSQLENCHCE XTCQVSGLLY RDQDSWVDGD HORNC  
 301 AVECRMSCP FLNCSQDPLP VHIAGQCKV CRFKCIYGGK VLARQQRILF KSCRE  
 361 LVKITEMCFP LNCSEKHIL PENQCRCRVR GHNFCAEGFK CGENSECKNW NTKAT  
 421 GYLSVQGDSA YCEDIDECAA KMEYCHANVY CYNLPGLYRC DVPFGILRVD DFSCI  
 481 GSGQHNCDEN AICTNTVQGH SCTCKPGYVG NGTICRAFCE EGCYGGTCY AFNKC  
 541 FTGSHCEKDI DECEGLIEC HNESRCYNLP GWYHCECRSG FHDGTYSLG GESCI  
 601 ALRHTCWND SACINLAGGF DCLCPSPSC SDCPHEGGL KHWGQVWTLK EDRCG  
 661 DGKIFCRFA CDQONPSADL FCCPECDTRY TSQLDQNGH KLYRSGDNWT HSCQQ  
 721 GEVDCWELTC PNLSCETAT LEGECCPRCY SDPCLADNIT YDIRKTCLDS YGVER  
 781 WTMAGSFCYF CKCKNGRVCC SVDFECLQNH

SEQ ID NO: 2

Secuencia de aminoacidos de NELL1 de ser humano

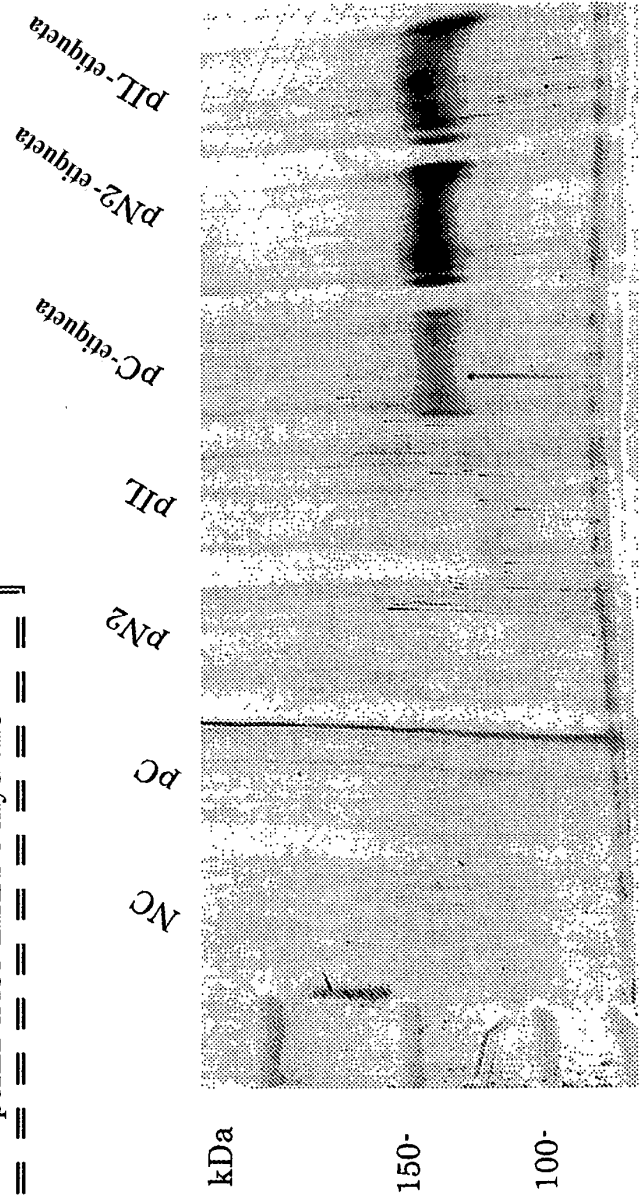
Figura 3A



**IP mediante agarosa anti c-myc**

\*CN=Control Negativo  
(transfección no tratada)

- || pC : pcDNA-hNELL1
- || pN2 : pcN2-h49NELL1
- || pIL : pcIL2-h49NELL1
- || pC-etiqueta : pcDNA-hNELL1-c-myc/His
- || pN2-etiqueta : pcN2-h49NELL1-c-myc/His
- || pIL-etiqueta : pcIL2-h49NELL1-c-myc/His



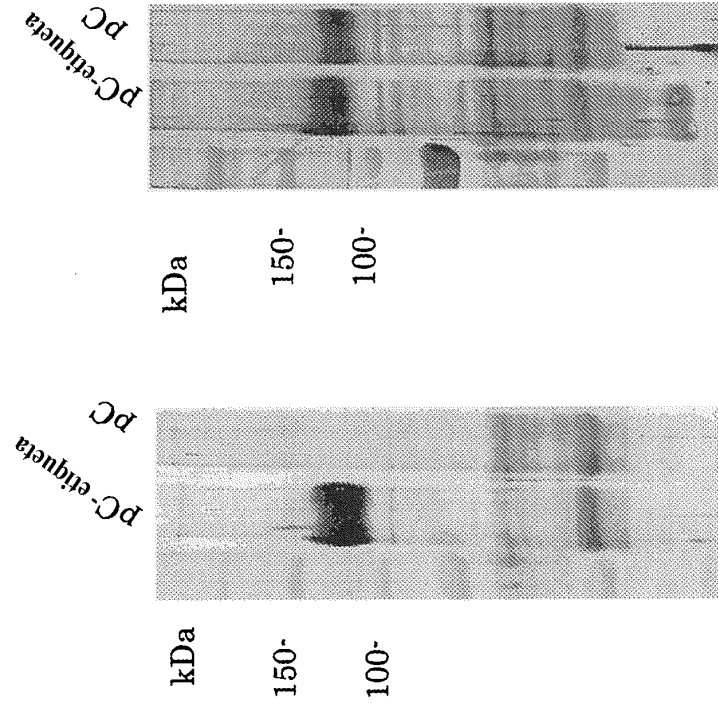
IP : Agarosa anti c-myc  
WB : Anti-c-myc 1:1000

SDS-PAGE al 5 % +2Me detectado mediante TMB

Figura 3B

*IP mediante sefarosa activada con NHS con anticuerpo para Nell-1h de conejo*

pC : pcDNA-hNELL1  
pC<sup>-etiqueta</sup>: pcDNA-hNELL1-c-myc/His



WB : Anti-c-myc 1:1000      suero anti Nell-1h de ratón 1:100

SDS-PAGE al 7,5 % +2Me detectado mediante TMB

Figura 3C

ES 2 595 364 T3

atg ccg atg gat ttg att tta gtt gtg tgg ttc tgt gtg tgc act gcc	48	SEQ ID NO:1
Met Pro Met Asp Leu Ile Leu Val Val Trp Phe Cys Val Cys Thr Ala		SEQ ID NO:2
1	5	10
agg aca gtg gtg ggc ttt ggg atg gac cct gac ctt cag atg gat atc		96
Arg Thr Val Val Gly Phe Gly Met Asp Pro Asp Leu Gln Met Asp Ile		
	20	25
gtc acc gag ctt gac ctt gtg aac acc acc ctt gga gtt gct cag gtg		144
Val Thr Glu Leu Asp Leu Val Asn Thr Thr Leu Gly Val Ala Gln Val		
	35	40
tct gga atg cac aat gcc agc aaa gca ttt tta ttt caa gac ata gaa		192
Ser Gly Met His Asn Ala Ser Lys Ala Phe Leu Phe Gln Asp Ile Glu		
	50	55
aga gag atc cat gca gct cct cat gtg agt gag aaa tta att cag ctg		240
Arg Glu Ile His Ala Ala Pro His Val Ser Glu Lys Leu Ile Gln Leu		
	65	70
ttc cag aac aag agt gaa ttc acc att ttg gcc act gta cag cag aag		288
Phe Gln Asn Lys Ser Glu Phe Thr Ile Leu Ala Thr Val Gln Gln Lys		
	85	90
cca tcc act tca gga gtg ata ctg tcc att cga gaa ctg gag cac agc		336
Pro Ser Thr Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile Arg Glu Leu Glu His Ser		
	100	105
tat ttt gaa ctg gag agc agt ggc ctg agg gat gag att cgg tat cac		384
Tyr Phe Glu Leu Glu Ser Ser Gly Leu Arg Asp Glu Ile Arg Tyr His		
	115	120
tac ata cac aat ggg aag cca agg aca gag gca ctt cct tac cgc atg		432
Tyr Ile His Asn Gly Lys Pro Arg Thr Glu Ala Leu Pro Tyr Arg Met		
	130	135
gca gat gga caa tgg cac aag gtt gca ctg tca gtt agc gcc tct cat		480
Ala Asp Gly Gln Trp His Lys Val Ala Leu Ser Val Ser Ala Ser His		
	145	150
ctc ctg ctc cat gtc gac tgt aac agg att tat gag cgt gtg ata gac		528
Leu Leu Leu His Val Asp Cys Asn Arg Ile Tyr Glu Arg Val Ile Asp		
	165	170
cct cca gat acc aac ctt ccc cca gga atc aat tta tgg ctt ggc cag		576
Pro Pro Asp Thr Asn Leu Pro Pro Gly Ile Asn Leu Trp Leu Gly Gln		
	180	185
cgc aac caa aag cat ggc tta ttc aaa ggg atc atc caa gat ggg aag		624
Arg Asn Gln Lys His Gly Leu Phe Lys Gly Ile Ile Gln Asp Gly Lys		
	195	200

FIGURA 4A

ES 2 595 364 T3

atc atc ttt atg ccg aat gga tat ata aca cag tgt cca aat cta aat	672	SEQ ID NO:1
Ile Ile Phe Met Pro Asn Gly Tyr Ile Thr Gln Cys Pro Asn Leu Asn		SEQ ID NO:2
210	215	220
cac act tgc cca acc tgc agt gat ttc tta agc ctg gtg caa gga ata	720	
His Thr Cys Pro Thr Cys Ser Asp Phe Leu Ser Leu Val Gln Gly Ile		
225	230	235
atg gat tta caa gag ctt ttg gcc aag atg act gca aaa cta aat tat	768	
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ala Lys Met Thr Ala Lys Leu Asn Tyr		
	245	250
gca gag aca aga ctt agt caa ttg gaa aac tgt cat tgt gag aag act	816	
Ala Glu Thr Arg Leu Ser Gln Leu Glu Asn Cys His Cys Glu Lys Thr		
	260	265
tgt caa gtg agt gga ctg ctc tat cga gat caa gac tct tgg gta gat	864	
Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Tyr Arg Asp Gln Asp Ser Trp Val Asp		
	275	280
ggt gac cat tgc agg aac tgc act tgc aaa agt ggt gcc gtg gaa tgc	912	
Gly Asp His Cys Arg Asn Cys Thr Cys Lys Ser Gly Ala Val Glu Cys		
	290	300
cga agg atg tcc tgt ccc cct ctc aat tgc tcc cca gac tcc ctc cca	960	
Arg Arg Met Ser Cys Pro Pro Leu Asn Cys Ser Pro Asp Ser Leu Pro		
	305	310
gta cac att gct ggc cag tgc tgt aag gtc tgc cga cca aaa tgt atc	1008	
Val His Ile Ala Gly Gln Cys Cys Lys Val Cys Arg Pro Lys Cys Ile		
	325	330
tat gga gga aaa gtt ctt gca gaa ggc cag cgg att tta acc aag agc	1056	
Tyr Gly Gly Lys Val Leu Ala Glu Gly Gln Arg Ile Leu Thr Lys Ser		
	340	345
tgt cgg gaa tgc cga ggt gga gtt tta gta aaa att aca gaa atg tgt	1104	
Cys Arg Glu Cys Arg Gly Gly Val Leu Val Lys Ile Thr Glu Met Cys		
	355	360
cct cct ttg aac tgc tca gaa aag gat cac att ctt cct gag aat cag	1152	
Pro Pro Leu Asn Cys Ser Glu Lys Asp His Ile Leu Pro Glu Asn Gln		
	370	375
tgc tgc cgt gtc tgt aga ggt cat aac ttt tgt gca gaa gga cct aaa	1200	
Cys Cys Arg Val Cys Arg Gly His Asn Phe Cys Ala Glu Gly Pro Lys		
	385	390
tgt ggt gaa aac tca gag tgc aaa aac tgg aat aca aaa gct act tgt	1248	
Cys Gly Glu Asn Ser Glu Cys Lys Asn Trp Asn Thr Lys Ala Thr Cys		
	405	410
		415

FIGURA 4B

ES 2 595 364 T3

gag tgc aag agt ggt tac atc tct gtc cag gga gac tct gcc tac tgt	1296	SEQ ID NO:1
Glu Cys Lys Ser Gly Tyr Ile Ser Val Gln Gly Asp Ser Ala Tyr Cys		SEQ ID NO:2
420 425 430		
gaa gat att gat gag tgt gca gct aag atg cat tac tgt cat gcc aat	1344	
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ala Lys Met His Tyr Cys His Ala Asn		
435 440 445		
act gtg tgt gtc aac ctt cct ggg tta tat cgc tgt gac tgt gtc cca	1392	
Thr Val Cys Val Asn Leu Pro Gly Leu Tyr Arg Cys Asp Cys Val Pro		
450 455 460		
gga tac att cgt gtg gat gac ttc tct tgt aca gaa cac gat gaa tgt	1440	
Gly Tyr Ile Arg Val Asp Asp Phe Ser Cys Thr Glu His Asp Glu Cys		
465 470 475 480		
ggc agc ggc cag cac aac tgt gat gag aat gcc atc tgc acc aac act	1488	
Gly Ser Gly Gln His Asn Cys Asp Glu Asn Ala Ile Cys Thr Asn Thr		
485 490 495		
gtc cag gga cac agc tgc acc tgc aaa ccg ggc tac gtg ggg aac ggg	1536	
Val Gln Gly His Ser Cys Thr Cys Lys Pro Gly Tyr Val Gly Asn Gly		
500 505 510		
acc atc tgc aga gct ttc tgt gaa gag ggc tgc aga tac ggt gga acg	1584	
Thr Ile Cys Arg Ala Phe Cys Glu Glu Gly Cys Arg Tyr Gly Gly Thr		
515 520 525		
tgt gtg gct ccc aac aaa tgt gtc tgt cca tct gga ttc aca gga agc	1632	
Cys Val Ala Pro Asn Lys Cys Val Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Ser		
530 535 540		
cac tgc gag aaa gat att gat gaa tgt tca gag gga atc att gag tgc	1680	
His Cys Glu Lys Asp Ile Asp Glu Cys Ser Glu Gly Ile Ile Glu Cys		
545 550 555 560		
cac aac cat tcc cgc tgc gtt aac ctg cca ggg tgg tac cac tgt gag	1728	
His Asn His Ser Arg Cys Val Asn Leu Pro Gly Trp Tyr His Cys Glu		
565 570 575		
tgc aga agc ggt ttc cat gac gat ggg acc tat tca ctg tcc ggg gag	1776	
Cys Arg Ser Gly Phe His Asp Asp Gly Thr Tyr Ser Leu Ser Gly Glu		
580 585 590		
tcc tgt att gac att gat gaa tgt gcc tta aga act cac acc tgt tgg	1824	
Ser Cys Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Leu Arg Thr His Thr Cys Trp		
595 600 605		
aac gat tct gcc tgc atc aac ctg gca ggg ggt ttt gac tgt ctc tgc	1872	
Asn Asp Ser Ala Cys Ile Asn Leu Ala Gly Gly Phe Asp Cys Leu Cys		
610 615 620		

FIGURA 4C

ES 2 595 364 T3

ccc tct ggg ccc tcc tgc tct ggt gac tgt cct cat gaa ggg ggg ctg Pro Ser Gly Pro Ser Cys Ser Gly Asp Cys Pro His Glu Gly Gly Leu 625 630 635 640	1920
aag cac aat ggc cag gtg tgg acc ttg aaa gaa gac agg tgt tct gtc Lys His Asn Gly Gln Val Trp Thr Leu Lys Glu Asp Arg Cys Ser Val 645 650 655	1968
tgc tcc tgc aag gat ggc aag ata ttc tgc cga cgg aca gct tgt gat Cys Ser Cys Lys Asp Gly Lys Ile Phe Cys Arg Arg Thr Ala Cys Asp 660 665 670	2016
tgc cag aat cca agt gct gac cta ttc tgt tgc cca gaa tgt gac acc Cys Gln Asn Pro Ser Ala Asp Leu Phe Cys Cys Pro Glu Cys Asp Thr 675 680 685	2064
aga gtc aca agt caa tgt tta gac caa aat ggt cac aag ctg tat cga Arg Val Thr Ser Gln Cys Leu Asp Gln Asn Gly His Lys Leu Tyr Arg 690 695 700	2112
agt gga gac aat tgg acc cat agc tgt cag cag tgt cgg tgt ctg gaa Ser Gly Asp Asn Trp Thr His Ser Cys Gln Gln Cys Arg Cys Leu Glu 705 710 715 720	2160
gga gag gta gat tgc tgg cca ctc act tgc ccc aac ttg agc tgt gag Gly Glu Val Asp Cys Trp Pro Leu Thr Cys Pro Asn Leu Ser Cys Glu 725 730 735	2208
tat aca gct atc tta gaa ggg gaa tgt tgt ccc cgc tgt gtc agt gac Tyr Thr Ala Ile Leu Glu Gly Glu Cys Cys Pro Arg Cys Val Ser Asp 740 745 750	2256
ccc tgc cta gct gat aac atc acc tat gac atc aga aaa act tgc ctg Pro Cys Leu Ala Asp Asn Ile Thr Tyr Asp Ile Arg Lys Thr Cys Leu 755 760 765	2304
gac agc tat ggt gtt tca cgg ctt agt ggc tca gtg tgg acg atg gct Asp Ser Tyr Gly Val Ser Arg Leu Ser Gly Ser Val Trp Thr Met Ala 770 775 780	2352
gga tct ccc tgc aca acc tgt aaa tgc aag aat gga aga gtc tgt tgt Gly Ser Pro Cys Thr Thr Cys Lys Cys Lys Asn Gly Arg Val Cys Cys 785 790 795 800	2400
tct gtg gat ttt gag tgt ctt caa aat aat tga 2433 Ser Val Asp Phe Glu Cys Leu Gln Asn Asn 805 810	<b>SEQ ID NO:1</b> <b>SEQ ID NO:2</b>

FIGURA 4D

ES 2 595 364 T3

atg ccg atg gat gtg att tta gtt ttg tgg ttc tgt gta tgc acc gcc	48	SEQ ID NO:3
Met Pro Met Asp Val Ile Leu Val Leu Trp Phe Cys Val Cys Thr Ala		SEQ ID NO:4
1	5	10
15		
agg aca gtg ttg ggc ttt ggg atg gac cct gac ctt cag ctg gac atc		96
Arg Thr Val Leu Gly Phe Gly Met Asp Pro Asp Leu Gln Leu Asp Ile		
20	25	30
atc tca gag ctc gac ctg gtg aac acc acc ctg gga gtc acg cag gtg		144
Ile Ser Glu Leu Asp Leu Val Asn Thr Thr Leu Gly Val Thr Gln Val		
35	40	45
gct gga ctg cac aac gcc agt aaa gca ttt cta ttt caa gat gta cag		192
Ala Gly Leu His Asn Ala Ser Lys Ala Phe Leu Phe Gln Asp Val Gln		
50	55	60
aga gag atc cat tcg gcc cct cac gtg agt gag aag ctg atc cag cta		240
Arg Glu Ile His Ser Ala Pro His Val Ser Glu Lys Leu Ile Gln Leu		
65	70	75
80		
ttc cgg aat aag agc gag ttc acc ttt ttg gct aca gtg cag cag aaa		288
Phe Arg Asn Lys Ser Glu Phe Thr Phe Leu Ala Thr Val Gln Gln Lys		
85	90	95
cca tcc acc tca ggg gtg ata ctg tcc atc cgg gag ctg gag cac agc		336
Pro Ser Thr Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile Arg Glu Leu Glu His Ser		
100	105	110
tat ttt gaa ctg gag agc agt ggc cca aga gaa gag ata cgc tac cat		384
Tyr Phe Glu Leu Glu Ser Ser Gly Pro Arg Glu Glu Ile Arg Tyr His		
115	120	125
tac ata cat ggt gga aag ccc agg act gag gcc ctt ccc tac cgc atg		432
Tyr Ile His Gly Gly Lys Pro Arg Thr Glu Ala Leu Pro Tyr Arg Met		
130	135	140
gca gac gga caa tgg cac aag gtc gcg ctg tca gtg agc gcc tct cac		480
Ala Asp Gly Gln Trp His Lys Val Ala Leu Ser Val Ser Ala Ser His		
145	150	155
160		
ctc ctg ctc cac atc gac tgc aat agg att tac gag cgt gtg ata gac		528
Leu Leu Leu His Ile Asp Cys Asn Arg Ile Tyr Glu Arg Val Ile Asp		
165	170	175
cct ccg gag acc aac ctt cct cca gga agc aat ctg tgg ctt ggg caa		576
Pro Pro Glu Thr Asn Leu Pro Pro Gly Ser Asn Leu Trp Leu Gly Gln		
180	185	190
cg t aac caa aag cat ggc ttt ttc aaa gga atc atc caa gat ggt aag		624
Arg Asn Gln Lys His Gly Phe Phe Lys Gly Ile Ile Gln Asp Gly Lys		
195	200	205

FIGURA 5A

ES 2 595 364 T3

atc atc ttc atg ccg aat ggt ttc atc aca cag tgt ccc aac ctc aat	672	SEQ ID NO:3
Ile Ile Phe Met Pro Asn Gly Phe Ile Thr Gln Cys Pro Asn Leu Asn		SEQ ID NO:4
210	215	220
cgc act tgc cca aca tgc agt gac ttc ctg agc ctg gtt caa gga ata	720	
Arg Thr Cys Pro Thr Cys Ser Asp Phe Leu Ser Leu Val Gln Gly Ile		
225	230	235 240
atg gat ttg caa gag ctt ttg gcc aag atg act gca aaa ctg aat tat	768	
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ala Lys Met Thr Ala Lys Leu Asn Tyr		
	245	250 255
gca gag acg aga ctt ggt caa ctg gaa aat tgc cac tgt gag aag acc	816	
Ala Glu Thr Arg Leu Gly Gln Leu Glu Asn Cys His Cys Glu Lys Thr		
	260	265 270
tgc caa gtg agt ggg ctg ctc tac agg gac caa gac tcc tgg gtg gat	864	
Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Tyr Arg Asp Gln Asp Ser Trp Val Asp		
	275	280 285
ggt gac aac tgt ggg aac tgc acg tgc aaa agt ggt gcc gtg gag tgc	912	
Gly Asp Asn Cys Gly Asn Cys Thr Cys Lys Ser Gly Ala Val Glu Cys		
	290	295 300
cgc agg atg tcc tgt ccc ccg ctc aac tgt tcc ccg gac tca ctt cct	960	
Arg Arg Met Ser Cys Pro Pro Leu Asn Cys Ser Pro Asp Ser Leu Pro		
	305	310 315 320
gtg cac att tcc ggc cag tgt tgt aaa gtt tgc aga cca aaa tgt atc	1008	
Val His Ile Ser Gly Gln Cys Cys Lys Val Cys Arg Pro Lys Cys Ile		
	325	330 335
tat gga gga aaa gtt ctt gct gag ggc cag cgg att tta acc aag acc	1056	
Tyr Gly Gly Lys Val Leu Ala Glu Gly Gln Arg Ile Leu Thr Lys Thr		
	340	345 350
tgc cgg gaa tgt cga ggt gga gtc ttg gta aaa atc aca gaa gct tgc	1104	
Cys Arg Glu Cys Arg Gly Gly Val Leu Val Lys Ile Thr Glu Ala Cys		
	355	360 365
cct cct ttg aac tgc tca gca aag gat cat att ctt cca gag aat cag	1152	
Pro Pro Leu Asn Cys Ser Ala Lys Asp His Ile Leu Pro Glu Asn Gln		
	370	375 380
tgc tgc agg gtc tgc cca ggt cat aac ttc tgt gca gaa gca cct aag	1200	
Cys Cys Arg Val Cys Pro Gly His Asn Phe Cys Ala Glu Ala Pro Lys		
	385	390 395 400
tgc gga gaa aac tgc gaa tgc aaa aat tgg aat aca aaa gca acc tgt	1248	
Cys Gly Glu Asn Ser Glu Cys Lys Asn Trp Asn Thr Lys Ala Thr Cys		
	405	410 415

FIGURA 5B



ES 2 595 364 T3

gag tgc aag aat gga tac atc tct gtc cag ggc aac tct gca tac tgt	1296	SEQ ID NO:3
Glu Cys Lys Asn Gly Tyr Ile Ser Val Gln Gly Asn Ser Ala Tyr Cys		SEQ ID NO:4
420 425 430		
gaa gat att gat gag tgt gca gct aaa atg cac tat tgt cat gcc aac	1344	
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ala Lys Met His Tyr Cys His Ala Asn		
435 440 445		
acc gtg tgt gtc aac ttg ccg ggg ttg tat cgc tgt gac tgc gtc cca	1392	
Thr Val Cys Val Asn Leu Pro Gly Leu Tyr Arg Cys Asp Cys Val Pro		
450 455 460		
ggg tac atc cgt gtg gat gac ttc tct tgt acg gag cat gat gat tgt	1440	
Gly Tyr Ile Arg Val Asp Asp Phe Ser Cys Thr Glu His Asp Asp Cys		
465 470 475 480		
ggc agc gga caa cac aac tgc gac aaa aat gcc atc tgt acc aac aca	1488	
Gly Ser Gly Gln His Asn Cys Asp Lys Asn Ala Ile Cys Thr Asn Thr		
485 490 495		
gtc cag gga cac agc tgc acc tgc cag ccg ggt tac gtg gga aat ggc	1536	
Val Gln Gly His Ser Cys Thr Cys Gln Pro Gly Tyr Val Gly Asn Gly		
500 505 510		
acc atc tgc aaa gca ttc tgt gaa gag ggt tgc aga tac gga ggt acc	1584	
Thr Ile Cys Lys Ala Phe Cys Glu Gly Cys Arg Tyr Gly Gly Thr		
515 520 525		
tgt gtg gct cct aac aag tgt gtc tgt cct tct gga ttc acg gga agc	1632	
Cys Val Ala Pro Asn Lys Cys Val Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Ser		
530 535 540		
cac tgt gag aaa gat att gat gaa tgc gca gag gga ttc gtt gaa tgc	1680	
His Cys Glu Lys Asp Ile Asp Glu Cys Ala Glu Gly Phe Val Glu Cys		
545 550 555 560		
cac aac tac tcc cgc tgt gtt aac ctg cca ggg tgg tac cac tgt gag	1728	
His Asn Tyr Ser Arg Cys Val Asn Leu Pro Gly Trp Tyr His Cys Glu		
565 570 575		
tgc aga agc ggt ttc cat gac gat ggg acc tac tca ctg tcc ggg gag	1776	
Cys Arg Ser Gly Phe His Asp Asp Gly Thr Tyr Ser Leu Ser Gly Glu		
580 585 590		
tcc tgc att gat atc gat gaa tgt gcc tta aga act cac act tgt tgg	1824	
Ser Cys Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Leu Arg Thr His Thr Cys Trp		
595 600 605		
aat gac tct gcc tgc atc aac tta gca gga gga ttt gac tgc ctg tgt	1872	
Asn Asp Ser Ala Cys Ile Asn Leu Ala Gly Gly Phe Asp Cys Leu Cys		
610 615 620		

FIGURA 5C

ES 2 595 364 T3

ccc tct ggg ccc tcc tgc tct ggt gac tgt ccc cac gaa gga ggg ctg	1920
Pro Ser Gly Pro Ser Cys Ser Gly Asp Cys Pro His Glu Gly Gly Leu	
625 630 635 640	
aag cat aat ggg cag gtg tgg att ctg aga gaa gac agg tgt tca gtc	1968
Lys His Asn Gly Gln Val Trp Ile Leu Arg Glu Asp Arg Cys Ser Val	
645 650 655	
tgt tcc tgc aag gat ggg aag ata ttc tgc cgg cgg aca gct tgt gat	2016
Cys Ser Cys Lys Asp Gly Lys Ile Phe Cys Arg Arg Thr Ala Cys Asp	
660 665 670	
tgc cag aat cca aat gtt gac ctt ttt tgc tgc cca gag tgc gat acc	2064
Cys Gln Asn Pro Asn Val Asp Leu Phe Cys Cys Pro Glu Cys Asp Thr	
675 680 685	
agg gtc acc agc caa tgt tta gat caa agt gga cag aag ctc tat cga	2112
Arg Val Thr Ser Gln Cys Leu Asp Gln Ser Gly Gln Lys Leu Tyr Arg	
690 695 700	
agt gga gac aac tgg acc cac agc tgc cag cag tgc cga tgt ctg gaa	2160
Ser Gly Asp Asn Trp Thr His Ser Cys Gln Gln Cys Arg Cys Leu Glu	
705 710 715 720	
gga gag gca gac tgc tgg cct ctg gct tgc cct agt ttg ggc tgt gaa	2208
Gly Glu Ala Asp Cys Trp Pro Leu Ala Cys Pro Ser Leu Gly Cys Glu	
725 730 735	
tac aca gcc atg ttt gaa ggg gag tgt tgt ccc cga tgt gtc agt gac	2256
Tyr Thr Ala Met Phe Glu Gly Glu Cys Cys Pro Arg Cys Val Ser Asp	
740 745 750	
ccc tgc ctg gct ggt aat att gcc tat gac atc aga aaa act tgc ctg	2304
Pro Cys Leu Ala Gly Asn Ile Ala Tyr Asp Ile Arg Lys Thr Cys Leu	
755 760 765	
gac agc ttt ggt gtt tgc agg ctg agc gga gcc gtg tgg aca atg gct	2352
Asp Ser Phe Gly Val Ser Arg Leu Ser Gly Ala Val Trp Thr Met Ala	
770 775 780	
gga tct cct tgt aca acc tgc aaa tgc aag aat ggg aga gtc tgc tgc	2400
Gly Ser Pro Cys Thr Thr Cys Lys Cys Lys Asn Gly Arg Val Cys Cys	
785 790 795 800	
tct gtg gat ctg gag tgt att gag aat aac tga 2433 SEQ ID NO:3	
Ser Val Asp Leu Glu Cys Ile Glu Asn Asn SEQ ID NO:4	
805 810	

FIGURA 5D

# ES 2 595 364 T3

atgccgatgg atgtgatttt agttttgtgg ttctgtgtgt gcaccgccag gacagtgtctg	60	SEQ ID NO:5
ggctttggga tggaccctga ccttcagatg gacatcatca ctgaacttga ccttgtgaac	120	
accaccctgg gcgtcactca ggtggctgga ctacacaatg ccagtaaggc atttctgttt	180	
caagatgtac agagagagat ccactcagcc cctcatgtga gtgagaagct gatccagcta	240	
ttccggaata agagtgagtt tacctttttg gctacagtgc agcagaagcc gtccacctca	300	
gggtgatac tgtcgatccg ggagctgga cacagctatt ttgaactgga gagcagtggc	360	
ccaagagaag agatacgcta tcattacatc catggcggca agcccaggac tgaggccctt	420	
ccctaccgca tggccgatgg acagtggcac aaggtcgcgc tgtctgtgag cgcctctcac	480	
ctcctactcc atgtcgactg caataggatt tatgagcgtg tgatagatcc tccggagacc	540	
aaccttctc caggaagcaa tctatggctt gggcaacgta atcaaaagca tggctttttc	600	
aaaggaatca tccaagatgg caagatcatc ttcatgccga acggcttcat cacacagtgc	660	
cccaacctaa atcgcaactg cccaacatgc agtgatttcc tgagcctggt tcaaggaata	720	
atggatttgc aagagctttt ggccaagatg actgcaaac tgaattatgc agagacgaga	780	
cttggcaaac tggaaaattg ccactgtgag aagacctgcc aagtgagtgg gctgtctctac	840	
agggaccaag actcctgggt agatggtgac aactgcagga actgcacatg caaaagtggt	900	
gctgtggagt gccgaaggat gtctgtccc ccactcaact gttccccaga ctacttctc	960	
gtgcatatth ctggccaatg ttgtaaagtt tgcagaccaa aatgtatcta tggaggaaaa	1020	
gttcttgctg agggccagcg gattttaacc aagacctgcc gggaatgtcg aggtggagtc	1080	
ttggtaaaaa tcacagaagc ttgccctcct ttgaactgct cagagaagga tcatattctt	1140	
ccggagaacc agtgctgcag ggtctgccga ggtcataact tctgtgcaga agcacctaag	1200	
tgtggagaaa actcggaatg caaaaattgg aatacaaaag cgacttgtga gtgcaagaat	1260	
ggatacatct ctgtccaggg caactctgca tactgtgaag atatcgatga gtgtgcagca	1320	
aagatgcact actgtcatgc caacacggtg tgtgtcaact tgccggggtt atatcgctgt	1380	
gactgcatcc caggatacat cagtgtggat gacttctctt gtacggagca tgatgattgt	1440	
ggcagcggac aacacaactg tgacaaaaat gccatctgta ccaacacagt ccagggacac	1500	
agctgtacct gccagccagg ctacgtggga aatggtagct tctgcaaagc attctgtgaa	1560	

FIGURA 6A

# ES 2 595 364 T3

gagggttgca gatacggagg tacctgtgtg gccctaaca aatgtgtctg tccttctgga 1620  
ttcacaggaa gccactgtga gaaagatatt gatgaatgtg cagagggatt cgttgagtgc 1680  
cacaaccact cccgctgcgt taaccttcca gggtggtacc actgtgagtg cagaagcggc 1740  
ttccatgacg atgggacctt ttactgttcc ggggagtccg gcattgatat tgatgaatgt 1800  
gccttaagaa ctcacacttg ttggaatgac tctgcctgca tcaacttagc aggaggattt 1860  
gactgcctgt gtcctctctg gccctcctgc tctggtgact gtccccacga aggggggctg 1920  
aagcataatg ggcagggtgt gattctgaga gaagacaggt gttcagtctg ttctgtgtaag 1980  
gatgggaaga tattctgccg gcggacagct tgtgattgcc agaatccaaa tgttgacctt 2040  
ttctgctgcc cagagtgtga caccagggtc actagccaat gtttagatca aagcggacag 2100  
aagctctatc gaagtggaga caactggacc cacagctgcc agcagtgccg atgtctggaa 2160  
ggagaggcag actgctggcc tctagcttgc cctagtttga gctgtgaata cacagccatc 2220  
tttgaaggag agtggtgtcc ccgctgtgtc agtgaccctt gcctggctga taatattgcc 2280  
tatgacatca gaaaaacttg cctggacagc tctggtatct cgaggctgag cggcgcagtg 2340  
tggacaatgg ctggatctcc ctgtacaacc tgtcaatgca agaatgggag agtctgctgc 2400  
tctgtggatc tgggtgtgtc tgagaataac tga 2433 SEQ ID NO:5

**FIGURA 6B**

ES 2 595 364 T3

Met Pro Met Asp Val Ile Leu Val Leu Trp Phe Cys Val Cys Thr Ala SEQ ID NO:6  
 1 5 10 15

Arg Thr Val Leu Gly Phe Gly Met Asp Pro Asp Leu Gln Met Asp Ile  
 20 25 30

Ile Thr Glu Leu Asp Leu Val Asn Thr Thr Leu Gly Val Thr Gln Val  
 35 40 45

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

Arg Glu Ile His Ser Ala Pro His Val Ser Glu Lys Leu Ile Gln Leu  
 65 70 75 80

Phe Arg Asn Lys Ser Glu Phe Thr Phe Leu Ala Thr Val Gln Gln Lys  
 85 90 95

Pro Ser Thr Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile Arg Glu Leu Glu His Ser  
 100 105 110

Tyr Phe Glu Leu Glu Ser Ser Gly Pro Arg Glu Glu Ile Arg Tyr His  
 115 120 125

Tyr Ile His Gly Gly Lys Pro Arg Thr Glu Ala Leu Pro Tyr Arg Met  
 130 135 140

Ala Asp Gly Gln Trp His Lys Val Ala Leu Ser Val Ser Ala Ser His  
 145 150 155 160

Leu Leu Leu His Val Asp Cys Asn Arg Ile Tyr Glu Arg Val Ile Asp  
 165 170 175

Pro Pro Glu Thr Asn Leu Pro Pro Gly Ser Asn Leu Trp Leu Gly Gln  
 180 185 190

Arg Asn Gln Lys His Gly Phe Phe Lys Gly Ile Ile Gln Asp Gly Lys  
 195 200 205

FIGURA 6C

ES 2 595 364 T3

Ile Ile Phe Met Pro Asn Gly Phe Ile Thr Gln Cys Pro Asn Leu Asn **SEQ ID NO:6**  
 210 215 220

Arg Thr Cys Pro Thr Cys Ser Asp Phe Leu Ser Leu Val Gln Gly Ile  
 225 230 235 240

Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ala Lys Met Thr Ala Lys Leu Asn Tyr  
 245 250 255

Ala Glu Thr Arg Leu Gly Gln Leu Glu Asn Cys His Cys Glu Lys Thr  
 260 265 270

Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Tyr Arg Asp Gln Asp Ser Trp Val Asp  
 275 280 285

Gly Asp Asn Cys Arg Asn Cys Thr Cys Lys Ser Gly Ala Val Glu Cys  
 290 295 300

Arg Arg Met Ser Cys Pro Pro Leu Asn Cys Ser Pro Asp Ser Leu Pro  
 305 310 315 320

Val His Ile Ser Gly Gln Cys Cys Lys Val Cys Arg Pro Lys Cys Ile  
 325 330 335

Tyr Gly Gly Lys Val Leu Ala Glu Gly Gln Arg Ile Leu Thr Lys Thr  
 340 345 350

Cys Arg Glu Cys Arg Gly Gly Val Leu Val Lys Ile Thr Glu Ala Cys  
 355 360 365

Pro Pro Leu Asn Cys Ser Glu Lys Asp His Ile Leu Pro Glu Asn Gln  
 370 375 380

Cys Cys Arg Val Cys Arg Gly His Asn Phe Cys Ala Glu Ala Pro Lys  
 385 390 395 400

Cys Gly Glu Asn Ser Glu Cys Lys Asn Trp Asn Thr Lys Ala Thr Cys  
 405 410 415

FIGURA 6D

ES 2 595 364 T3

Glu Cys Lys Asn Gly Tyr Ile Ser Val Gln Gly Asn Ser Ala Tyr Cys SEQ ID NO: 6  
 420 425 430

Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ala Lys Met His Tyr Cys His Ala Asn  
 435 440 445

Thr Val Cys Val Asn Leu Pro Gly Leu Tyr Arg Cys Asp Cys Ile Pro  
 450 455 460

Gly Tyr Ile Arg Val Asp Asp Phe Ser Cys Thr Glu His Asp Asp Cys  
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Gln His Asn Cys Asp Lys Asn Ala Ile Cys Thr Asn Thr  
 485 490 495

Val Gln Gly His Ser Cys Thr Cys Gln Pro Gly Tyr Val Gly Asn Gly  
 500 505 510

Thr Val Cys Lys Ala Phe Cys Glu Glu Gly Cys Arg Tyr Gly Gly Thr  
 515 520 525

Cys Val Ala Pro Asn Lys Cys Val Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Ser  
 530 535 540

His Cys Glu Lys Asp Ile Asp Glu Cys Ala Glu Gly Phe Val Glu Cys  
 545 550 555 560

His Asn His Ser Arg Cys Val Asn Leu Pro Gly Trp Tyr His Cys Glu  
 565 570 575

Cys Arg Ser Gly Phe His Asp Asp Gly Thr Tyr Ser Leu Ser Gly Glu  
 580 585 590

Ser Cys Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Leu Arg Thr His Thr Cys Trp  
 595 600 605

Asn Asp Ser Ala Cys Ile Asn Leu Ala Gly Gly Phe Asp Cys Leu Cys  
 610 615 620

FIGURA 6E

ES 2 595 364 T3

Pro Ser Gly Pro Ser Cys Ser Gly Asp Cys Pro His Glu Gly Gly Leu SEQ ID NO: 6  
 625 630 635 640

Lys His Asn Gly Gln Val Trp Ile Leu Arg Glu Asp Arg Cys Ser Val  
 645 650 655

Cys Ser Cys Lys Asp Gly Lys Ile Phe Cys Arg Arg Thr Ala Cys Asp  
 660 665 670

Cys Gln Asn Pro Asn Val Asp Leu Phe Cys Cys Pro Glu Cys Asp Thr  
 675 680 685

Arg Val Thr Ser Gln Cys Leu Asp Gln Ser Gly Gln Lys Leu Tyr Arg  
 690 695 700

Ser Gly Asp Asn Trp Thr His Ser Cys Gln Gln Cys Arg Cys Leu Glu  
 705 710 715 720

Gly Glu Ala Asp Cys Trp Pro Leu Ala Cys Pro Ser Leu Ser Cys Glu  
 725 730 735

Tyr Thr Ala Ile Phe Glu Gly Glu Cys Cys Pro Arg Cys Val Ser Asp  
 740 745 750

Pro Cys Leu Ala Asp Asn Ile Ala Tyr Asp Ile Arg Lys Thr Cys Leu  
 755 760 765

Asp Ser Ser Gly Ile Ser Arg Leu Ser Gly Ala Val Trp Thr Met Ala  
 770 775 780

Gly Ser Pro Cys Thr Thr Cys Gln Cys Lys Asn Gly Arg Val Cys Cys  
 785 790 795 800

Ser Val Asp Leu Val Cys Leu Glu Asn Asn  
 805 810

FIGURA 6F



ES 2 595 364 T3

atg gag tct cgg gtc tta ctg aga aca ttc tgt ttg atc ttc ggt ctc	48	SEQ ID NO:7
Met Glu Ser Arg Val Leu Leu Arg Thr Phe Cys Leu Ile Phe Gly Leu		SEQ ID NO:8
1 5 10 15		
gga gca gtt tgg ggg ctt ggt gtg gac cct tcc cta cag att gac gtc	96	
Gly Ala Val Trp Gly Leu Gly Val Asp Pro Ser Leu Gln Ile Asp Val		
20 25 30		
tta aca gag tta gaa ctt ggg gag tcc acg acc gga gtg cgt cag gtc	144	
Leu Thr Glu Leu Glu Leu Gly Glu Ser Thr Thr Gly Val Arg Gln Val		
35 40 45		
ccg ggg ctg cat aat ggg acg aaa gcc ttt ctc ttt caa gat act ccc	192	
Pro Gly Leu His Asn Gly Thr Lys Ala Phe Leu Phe Gln Asp Thr Pro		
50 55 60		
aga agc ata aaa gca tcc act gct aca gct gaa cag ttt ttt cag aag	240	
Arg Ser Ile Lys Ala Ser Thr Ala Thr Ala Glu Gln Phe Phe Gln Lys		
65 70 75 80		
ctg aga aat aaa cat gaa ttt act att ttg gtg acc cta aaa cag acc	288	
Leu Arg Asn Lys His Glu Phe Thr Ile Leu Val Thr Leu Lys Gln Thr		
85 90 95		
cac tta aat tca gga gtt att ctc tca att cac cac ttg gat cac agg	336	
His Leu Asn Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile His His Leu Asp His Arg		
100 105 110		
tac ctg gaa ctg gaa agt agt ggc cat cgg aat gaa gtc aga ctg cat	384	
Tyr Leu Glu Leu Glu Ser Ser Gly His Arg Asn Glu Val Arg Leu His		
115 120 125		
tac cgc tca ggc agt cac cgc cct cac aca gaa gtg ttt cct tac att	432	
Tyr Arg Ser Gly Ser His Arg Pro His Thr Glu Val Phe Pro Tyr Ile		
130 135 140		
ttg gct gat gac aag tgg cac aag ctc tcc tta gcc atc agt gct tcc	480	
Leu Ala Asp Asp Lys Trp His Lys Leu Ser Leu Ala Ile Ser Ala Ser		
145 150 155 160		
cat ttg att tta cac att gac tgc aat aaa att tat gaa agg gta gta	528	
His Leu Ile Leu His Ile Asp Cys Asn Lys Ile Tyr Glu Arg Val Val		
165 170 175		
gaa aag ccc tcc aca gac ttg cct cta ggc aca aca ttt tgg cta gga	576	
Glu Lys Pro Ser Thr Asp Leu Pro Leu Gly Thr Thr Phe Trp Leu Gly		
180 185 190		
cag aga aat aat gcg cat gga tat ttt aag ggt ata atg caa gat gtc	624	
Gln Arg Asn Asn Ala His Gly Tyr Phe Lys Gly Ile Met Gln Asp Val		
195 200 205		

FIGURA 7A

ES 2 595 364 T3

caa tta ctt gtc atg ccc cag gga ttt att gct cag tgc cca gat ctt	672	SEQ ID NO:7
Gln Leu Leu Val Met Pro Gln Gly Phe Ile Ala Gln Cys Pro Asp Leu		SEQ ID NO:8
210	215	220
aat cgc acc tgt cca act tgc aat gac ttc cat gga ctt gtg cag aaa	720	
Asn Arg Thr Cys Pro Thr Cys Asn Asp Phe His Gly Leu Val Gln Lys		
225	230	235 240
atc atg gag cta cag gat att tta gcc aaa aca tca gcc aag ctg tct	768	
Ile Met Glu Leu Gln Asp Ile Leu Ala Lys Thr Ser Ala Lys Leu Ser		
	245	250 255
cga gct gaa cag cga atg aat aga ttg gat cag tgc tat tgt gaa agg	816	
Arg Ala Glu Gln Arg Met Asn Arg Leu Asp Gln Cys Tyr Cys Glu Arg		
	260	265 270
act tgc acc atg aag gga acc acc tac cga gaa ttt gag tcc tgg ata	864	
Thr Cys Thr Met Lys Gly Thr Thr Tyr Arg Glu Phe Glu Ser Trp Ile		
	275	280 285
gac ggc tgt aag aac tgc aca tgc ctg aat gga acc atc cag tgt gaa	912	
Asp Gly Cys Lys Asn Cys Thr Cys Leu Asn Gly Thr Ile Gln Cys Glu		
	290	295 300
act cta atc tgc cca aat cct gac tgc cca ctt aag tcg gct ctt gcg	960	
Thr Leu Ile Cys Pro Asn Pro Asp Cys Pro Leu Lys Ser Ala Leu Ala		
305	310	315 320
tat gtg gat ggc aaa tgc tgt aag gaa tgc aaa tcg ata tgc caa ttt	1008	
Tyr Val Asp Gly Lys Cys Cys Lys Glu Cys Lys Ser Ile Cys Gln Phe		
	325	330 335
caa gga cga acc tac ttt gaa gga gaa aga aat aca gtc tat tcc tct	1056	
Gln Gly Arg Thr Tyr Phe Glu Gly Glu Arg Asn Thr Val Tyr Ser Ser		
	340	345 350
tct gga gta tgt gtt ctc tat gag tgc aag gac cag acc atg aaa ctt	1104	
Ser Gly Val Cys Val Leu Tyr Glu Cys Lys Asp Gln Thr Met Lys Leu		
	355	360 365
gtt gag agt tca ggc tgt cca gct ttg gat tgt cca gag tct cat cag	1152	
Val Glu Ser Ser Gly Cys Pro Ala Leu Asp Cys Pro Glu Ser His Gln		
	370	375 380
ata acc ttg tct cac agc tgt tgc aaa gtt tgt aaa ggt tat gac ttt	1200	
Ile Thr Leu Ser His Ser Cys Cys Lys Val Cys Lys Gly Tyr Asp Phe		
385	390	395 400
tgt tct gaa agg cat aac tgc atg gag aat tcc atc tgc aga aat ctg	1248	
Cys Ser Glu Arg His Asn Cys Met Glu Asn Ser Ile Cys Arg Asn Leu		
	405	410 415

FIGURA 7B

# ES 2 595 364 T3

aat gac agg gct gtt tgt agc tgt cga gat ggt ttt agg gct ctt cga	1296	<b>SEQ ID NO:7</b>
Asn Asp Arg Ala Val Cys Ser Cys Arg Asp Gly Phe Arg Ala Leu Arg		<b>SEQ ID NO:8</b>
420	425	430
gag gat aat gcc tac tgt gaa gac atc gat gag tgt gct gaa ggg cgc	1344	
Glu Asp Asn Ala Tyr Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Glu Gly Arg		
435	440	445
cat tac tgt cgt gaa aat aca atg tgt gtc aac acc ccg ggt tct ttt	1392	
His Tyr Cys Arg Glu Asn Thr Met Cys Val Asn Thr Pro Gly Ser Phe		
450	455	460
atg tgc atc tgc aaa act gga tac atc aga att gat gat tat tca tgt	1440	
Met Cys Ile Cys Lys Thr Gly Tyr Ile Arg Ile Asp Asp Tyr Ser Cys		
465	470	475
aca gaa cat gat gag tgt atc aca aat cag cac aac tgt gat gaa aat	1488	
Thr Glu His Asp Glu Cys Ile Thr Asn Gln His Asn Cys Asp Glu Asn		
485	490	495
gct tta tgc ttc aac act gtt gga gga cac aac tgt gtt tgc aag ccg	1536	
Ala Leu Cys Phe Asn Thr Val Gly Gly His Asn Cys Val Cys Lys Pro		
500	505	510
ggc tat aca ggg aat gga acg aca tgc aaa gca ttt tgc aaa gat ggc	1584	
Gly Tyr Thr Gly Asn Gly Thr Thr Cys Lys Ala Phe Cys Lys Asp Gly		
515	520	525
tgt agg aat gga gga gcc tgt att gcc gct aat gtg tgt gcc tgc cca	1632	
Cys Arg Asn Gly Gly Ala Cys Ile Ala Ala Asn Val Cys Ala Cys Pro		
530	535	540
caa ggc ttc act gga ccc agc tgt gaa acg gac att gat gaa tgc tct	1680	
Gln Gly Phe Thr Gly Pro Ser Cys Glu Thr Asp Ile Asp Glu Cys Ser		
545	550	555
gat ggt ttt gtt caa tgt gac agt cgt gct aat tgc att aac ctg cct	1728	
Asp Gly Phe Val Gln Cys Asp Ser Arg Ala Asn Cys Ile Asn Leu Pro		
565	570	575
gga tgg tac cac tgt gag tgc aga gat ggc tac cat gac aat ggg atg	1776	
Gly Trp Tyr His Cys Glu Cys Arg Asp Gly Tyr His Asp Asn Gly Met		
580	585	590
ttt tca cca agt gga gaa tcg tgt gaa gat att gat gag tgt ggg acc	1824	
Phe Ser Pro Ser Gly Glu Ser Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gly Thr		
595	600	605
ggg agg cac agc tgt gcc aat gat acc att tgc ttc aat ttg gat ggc	1872	
Gly Arg His Ser Cys Ala Asn Asp Thr Ile Cys Phe Asn Leu Asp Gly		
610	615	620

**FIGURA 7C**

ES 2 595 364 T3

gga tat gat tgt cga tgt cct cat gga aag aat tgc aca ggg gac tgc	1920	SEQ ID NO:7
Gly Tyr Asp Cys Arg Cys Pro His Gly Lys Asn Cys Thr Gly Asp Cys		SEQ ID NO:8
625	630	640
atc cat gat gga aaa gtt aag cac aat ggt cag att tgg gtg ttg gaa	1968	
Ile His Asp Gly Lys Val Lys His Asn Gly Gln Ile Trp Val Leu Glu		
645	650	655
aat gac agg tgc tct gtg tgc tca tgt cag aat gga ttc gtt atg tgt	2016	
Asn Asp Arg Cys Ser Val Cys Ser Cys Gln Asn Gly Phe Val Met Cys		
660	665	670
cga cgg atg gtc tgt gac tgt gag aat ccc aca gtt gat ctt ttt tgc	2064	
Arg Arg Met Val Cys Asp Cys Glu Asn Pro Thr Val Asp Leu Phe Cys		
675	680	685
tgc cct gaa tgt gac cca agg ctt agt agt cag tgc ctc cat caa aat	2112	
Cys Pro Glu Cys Asp Pro Arg Leu Ser Ser Gln Cys Leu His Gln Asn		
690	695	700
ggg gaa act ttg tat aac agt ggt gac acc tgg gtc cag aat tgt caa	2160	
Gly Glu Thr Leu Tyr Asn Ser Gly Asp Thr Trp Val Gln Asn Cys Gln		
705	710	720
cag tgc cgc tgc ttg caa ggg gaa gtt gat tgt tgg ccc ctg cct tgc	2208	
Gln Cys Arg Cys Leu Gln Gly Glu Val Asp Cys Trp Pro Leu Pro Cys		
725	730	735
cca gat gtg gag tgt gaa ttc agc att ctc cca gag aat gag tgc tgc	2256	
Pro Asp Val Glu Cys Glu Phe Ser Ile Leu Pro Glu Asn Glu Cys Cys		
740	745	750
ccg cgc tgt gtc aca gac cct tgc cag gct gac acc atc cgc aat gac	2304	
Pro Arg Cys Val Thr Asp Pro Cys Gln Ala Asp Thr Ile Arg Asn Asp		
755	760	765
atc acc aag act tgc ctg gac gaa atg aat gtg gtt cgc ttc acc ggg	2352	
Ile Thr Lys Thr Cys Leu Asp Glu Met Asn Val Val Arg Phe Thr Gly		
770	775	780
tcc tct tgg atc aaa cat ggc act gag tgt act ctc tgc cag tgc aag	2400	
Ser Ser Trp Ile Lys His Gly Thr Glu Cys Thr Leu Cys Gln Cys Lys		
785	790	800
aat ggc cac atc tgt tgc tca gtg gat cca cag tgc ctt cag gaa ctg	2448	
Asn Gly His Ile Cys Cys Ser Val Asp Pro Gln Cys Leu Gln Glu Leu		
805	810	815
tga	2451	

FIGURA 7D

ES 2 595 364 T3

atg gaa tcc cgg gta tta ctg aga acg ttc tgc gtg atc ctc ggg ctc	48	SEQ ID NO:9
Met Glu Ser Arg Val Leu Leu Arg Thr Phe Cys Val Ile Leu Gly Leu	1	SEQ ID NO:10
	5	
	10	
	15	
gaa gcg gtt tgg gga ctt ggt gtg gac ccc tcc cta cag att gac gtc	96	
Glu Ala Val Trp Gly Leu Gly Val Asp Pro Ser Leu Gln Ile Asp Val		
	20	
	25	
	30	
tta tca gag tta gaa ctt ggg gag tcc aca gct gga gtg cgc caa gtc	144	
Leu Ser Glu Leu Glu Leu Gly Glu Ser Thr Ala Gly Val Arg Gln Val		
	35	
	40	
	45	
cca gga ctg cat aat ggg acg aaa gcc ttc ctc ttc caa gat tcc ccc	192	
Pro Gly Leu His Asn Gly Thr Lys Ala Phe Leu Phe Gln Asp Ser Pro		
	50	
	55	
	60	
aga agc ata aaa gca ccc att gct aca gct gag cgg ttt ttc cag aag	240	
Arg Ser Ile Lys Ala Pro Ile Ala Thr Ala Glu Arg Phe Phe Gln Lys	65	
	70	
	75	
	80	
ctg agg aat aaa cac gag ttc aca att ctg gtg acc ctg aaa cag atc	288	
Leu Arg Asn Lys His Glu Phe Thr Ile Leu Val Thr Leu Lys Gln Ile		
	85	
	90	
	95	
cac tta aat tcc gga gtc att ctc tcc atc cac cac ttg gat cac agg	336	
His Leu Asn Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile His His Leu Asp His Arg		
	100	
	105	
	110	
tac ctg gaa ctg gaa agc agc ggc cac cgg aat gag atc aga ctg cat	384	
Tyr Leu Glu Leu Glu Ser Ser Gly His Arg Asn Glu Ile Arg Leu His		
	115	
	120	
	125	
tac cgc tct gga act cac cgc ccg cac acg gaa gtg ttt cct tat att	432	
Tyr Arg Ser Gly Thr His Arg Pro His Thr Glu Val Phe Pro Tyr Ile		
	130	
	135	
	140	
ttg gct gat gcc aag tgg cac aag ctc tcc tta gcc ttc agt gcc tcc	480	
Leu Ala Asp Ala Lys Trp His Lys Leu Ser Leu Ala Phe Ser Ala Ser	145	
	150	
	155	
	160	
cac tta att tta cac atc gac tgc aac aag atc tat gaa cga gtg gtg	528	
His Leu Ile Leu His Ile Asp Cys Asn Lys Ile Tyr Glu Arg Val Val		
	165	
	170	
	175	
gaa atg cct tct aca gac ttg cct ctg ggc acc aca ttt tgg ttg gga	576	
Glu Met Pro Ser Thr Asp Leu Pro Leu Gly Thr Thr Phe Trp Leu Gly		
	180	
	185	
	190	
cag aga aat aac gca cac ggg tat ttt aag gga ata atg caa gat gtg	624	
Gln Arg Asn Asn Ala His Gly Tyr Phe Lys Gly Ile Met Gln Asp Val		
	195	
	200	
	205	

FIGURA 8A

ES 2 595 364 T3

caa tta ctt gtc atg ccc cag ggg ttc atc gct cag tgc ccg gat ctt	672	SEQ ID NO:9
Gln Leu Leu Val Met Pro Gln Gly Phe Ile Ala Gln Cys Pro Asp Leu		SEQ ID NO:10
210 215 220		
aat cga acc tgt cca aca tgc aac gac ttc cat ggg ctt gtg cag aaa	720	
Asn Arg Thr Cys Pro Thr Cys Asn Asp Phe His Gly Leu Val Gln Lys		
225 230 235 240		
atc atg gag ctg cag gac att tta tog aag acg tca gcc aag ttg tct	768	
Ile Met Glu Leu Gln Asp Ile Leu Ser Lys Thr Ser Ala Lys Leu Ser		
245 250 255		
aga gct gaa caa cga atg aac agg ctg gat cag tgc tac tgt gag cgg	816	
Arg Ala Glu Gln Arg Met Asn Arg Leu Asp Gln Cys Tyr Cys Glu Arg		
260 265 270		
acg tgc acc atg aag gga gcc acc tac cgg gag ttc gag tcc tgg aca	864	
Thr Cys Thr Met Lys Gly Ala Thr Tyr Arg Glu Phe Glu Ser Trp Thr		
275 280 285		
gac ggc tgc aag aac tgc aca tgc ttg aat ggg acc atc cag tgc gag	912	
Asp Gly Cys Lys Asn Cys Thr Cys Leu Asn Gly Thr Ile Gln Cys Glu		
290 295 300		
act ctg gtc tgc cct gct ccc gac tgc ccg gct aaa tcg gct cca gcg	960	
Thr Leu Val Cys Pro Ala Pro Asp Cys Pro Ala Lys Ser Ala Pro Ala		
305 310 315 320		
tac gtg gat ggc aag tgc tgt aag gag tgc aag tcc acc tgc cag ttc	1008	
Tyr Val Asp Gly Lys Cys Cys Lys Glu Cys Lys Ser Thr Cys Gln Phe		
325 330 335		
cag ggg cgg agc tac ttt gag gga gaa agg agc aca gtc ttc tca gct	1056	
Gln Gly Arg Ser Tyr Phe Glu Gly Glu Arg Ser Thr Val Phe Ser Ala		
340 345 350		
tcc gga atg tgc gtc ttg tat gaa tgc aag gat cag acc atg aag ctt	1104	
Ser Gly Met Cys Val Leu Tyr Glu Cys Lys Asp Gln Thr Met Lys Leu		
355 360 365		
gtt gag aac gcc ggc tgc ccg gct tta gat tgc ccc gag tct cat cag	1152	
Val Glu Asn Ala Gly Cys Pro Ala Leu Asp Cys Pro Glu Ser His Gln		
370 375 380		
atc gcc ttg tct cac agc tgc tgc aag gtt tgc aaa ggt tat gac ttc	1200	
Ile Ala Leu Ser His Ser Cys Cys Lys Val Cys Lys Gly Tyr Asp Phe		
385 390 395 400		
tgt tct gag aag cat aca tgc atg gag aac tca gtc tgc agg aac ctg	1248	
Cys Ser Glu Lys His Thr Cys Met Glu Asn Ser Val Cys Arg Asn Leu		
405 410 415		

FIGURA 8B

# ES 2 595 364 T3

aac gac agg gca gtg tgc agc tgc cgg gat ggt ttc cgg gcc etc cgg	1296	SEQ ID NO:9
Asn Asp Arg Ala Val Cys Ser Cys Arg Asp Gly Phe Arg Ala Leu Arg		SEQ ID NO:10
420	425	430
gag gac aat gcc tac tgt gaa gac att gac gag tgt gca gag ggg cgc	1344	
Glu Asp Asn Ala Tyr Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Glu Gly Arg		
435	440	445
cat tac tgc cgt gag aac acc atg tgt gtg aac aca cgg ggc tct ttc	1392	
His Tyr Cys Arg Glu Asn Thr Met Cys Val Asn Thr Pro Gly Ser Phe		
450	455	460
ctg tgt atc tgc caa aca ggg tac atc aga atc gac gat tac tcg tgt	1440	
Leu Cys Ile Cys Gln Thr Gly Tyr Ile Arg Ile Asp Asp Tyr Ser Cys		
465	470	480
acg gaa cat gac gag tgc ctc aca aac cag cac aac tgt gac gag aac	1488	
Thr Glu His Asp Glu Cys Leu Thr Asn Gln His Asn Cys Asp Glu Asn		
485	490	495
gct ttg tgc ttt aac acc gtt gga ggt cac aac tgc gtc tgc aag cct	1536	
Ala Leu Cys Phe Asn Thr Val Gly Gly His Asn Cys Val Cys Lys Pro		
500	505	510
ggg tac act ggg aat gga acc acg tgc aaa gct ttc tgc aaa gac ggc	1584	
Gly Tyr Thr Gly Asn Gly Thr Thr Cys Lys Ala Phe Cys Lys Asp Gly		
515	520	525
tgc aaa aac gga ggt gcc tgc att gct gcc aat gtc tgt gct tgc cca	1632	
Cys Lys Asn Gly Gly Ala Cys Ile Ala Ala Asn Val Cys Ala Cys Pro		
530	535	540
caa ggc ttc acc gga ccc agc tgt gag aca gac att gat gag tgc tct	1680	
Gln Gly Phe Thr Gly Pro Ser Cys Glu Thr Asp Ile Asp Glu Cys Ser		
545	550	555
gag ggc ttt gtt cag tgt gac agc cgt gcc aac tgc att aac ctg cct	1728	
Glu Gly Phe Val Gln Cys Asp Ser Arg Ala Asn Cys Ile Asn Leu Pro		
565	570	575
ggg tgg tac cac tgt gag tgc aga gat ggc tac cat gac aat ggg atg	1776	
Gly Trp Tyr His Cys Glu Cys Arg Asp Gly Tyr His Asp Asn Gly Met		
580	585	590
ttt gcg cca ggt gga gaa tcc tgt gaa gat att gat gaa tgt ggg act	1824	
Phe Ala Pro Gly Gly Glu Ser Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gly Thr		
595	600	605
ggg agg cac agc tgt gcc aat gac acc att tgc ttc aac ttg gac ggt	1872	
Gly Arg His Ser Cys Ala Asn Asp Thr Ile Cys Phe Asn Leu Asp Gly		
610	615	620

FIGURA 8C

ES 2 595 364 T3

ggc tac gat tgc cgg tgt ccc cat gga aag aac tgc aca ggg gac tgc	1920	SEQ ID NO:9
Gly Tyr Asp Cys Arg Cys Pro His Gly Lys Asn Cys Thr Gly Asp Cys		SEQ ID NO:10
625	630	635
640		
gtg cac gac ggg aaa gtc aaa cac aac ggc cag atc tgg gtg ctg gag	1968	
Val His Asp Gly Lys Val Lys His Asn Gly Gln Ile Trp Val Leu Glu		
645	650	655
aac gac agg tgc tct gtg tgt tcc tgc cag act gga ttt gtt atg tgc	2016	
Asn Asp Arg Cys Ser Val Cys Ser Cys Gln Thr Gly Phe Val Met Cys		
660	665	670
caa cgg atg gtc tgt gac tgc gaa aac ccc aca gtt gac ctc tcc tgc	2064	
Gln Arg Met Val Cys Asp Cys Glu Asn Pro Thr Val Asp Leu Ser Cys		
675	680	685
tgc cct gag tgc gac cca agg ctg agc agc cag tgc ctg cat caa aac	2112	
Cys Pro Glu Cys Asp Pro Arg Leu Ser Ser Gln Cys Leu His Gln Asn		
690	695	700
ggg gaa acc gtg tac aac agc ggt gac acc tgg gcc cag gat tgc cgt	2160	
Gly Glu Thr Val Tyr Asn Ser Gly Asp Thr Trp Ala Gln Asp Cys Arg		
705	710	715
720		
cag tgc cgc tgc ttg caa gaa gaa gtt gac tgc tgg ccc ctg gct tgc	2208	
Gln Cys Arg Cys Leu Gln Glu Glu Val Asp Cys Trp Pro Leu Ala Cys		
725	730	735
cca gag gta gag tgt gaa ttt agt gtc ctt cct gag aac gag tgc tgc	2256	
Pro Glu Val Glu Cys Glu Phe Ser Val Leu Pro Glu Asn Glu Cys Cys		
740	745	750
cca cgc tgt gtc acc gat cct tgt cag gct gac acc atc cgc aat gac	2304	
Pro Arg Cys Val Thr Asp Pro Cys Gln Ala Asp Thr Ile Arg Asn Asp		
755	760	765
atc acc aaa acc tgc ctg gac gag atg aac gtg gtt cgc ttc act ggg	2352	
Ile Thr Lys Thr Cys Leu Asp Glu Met Asn Val Val Arg Phe Thr Gly		
770	775	780
tct tcc tgg atc aag cac ggc acg gag tgc acc ctc tgc cag tgc aag	2400	
Ser Ser Trp Ile Lys His Gly Thr Glu Cys Thr Leu Cys Gln Cys Lys		
785	790	795
800		
aac ggc cac gtg tgc tgc tca gtg gac cca cag tgc ctc cag gag ctg	2448	
Asn Gly His Val Cys Cys Ser Val Asp Pro Gln Cys Leu Gln Glu Leu		
805	810	815
tga	2451	

FIGURA 8D



ES 2 595 364 T3

atg cac gcc atg gaa tcc cgg gtg tta ctg aga acg ttc tgc gtg atc	48	SEQ ID NO:11
Met His Ala Met Glu Ser Arg Val Leu Leu Arg Thr Phe Cys Val Ile		SEQ ID NO:12
1 5 10 15		
ctc ggc ctt gga gcg gtt tgg ggg ctt ggt gtg gac ccc tcc cta cag	96	
Leu Gly Leu Gly Ala Val Trp Gly Leu Gly Val Asp Pro Ser Leu Gln		
20 25 30		
att gac gtc tta aca gag tta gaa ctt ggg gag tct aca gat gga gtg	144	
Ile Asp Val Leu Thr Glu Leu Glu Leu Gly Glu Ser Thr Asp Gly Val		
35 40 45		
cgc caa gtc ccg gga ctg cat aat ggg acg aaa gcc ttc ctc ttc caa	192	
Arg Gln Val Pro Gly Leu His Asn Gly Thr Lys Ala Phe Leu Phe Gln		
50 55 60		
gag tcc ccc aga agc ata aag gca tcc act gct aca gct gag cgg ttt	240	
Glu Ser Pro Arg Ser Ile Lys Ala Ser Thr Ala Thr Ala Glu Arg Phe		
65 70 75 80		
ctc cag aag ctg aga aat aaa cac gag ttc aca atc ttg gtg acc tta	288	
Leu Gln Lys Leu Arg Asn Lys His Glu Phe Thr Ile Leu Val Thr Leu		
85 90 95		
aaa cag atc cac tta aat tcg gga gtt atc ctc tcc atc cac cac ttg	336	
Lys Gln Ile His Leu Asn Ser Gly Val Ile Leu Ser Ile His His Leu		
100 105 110		
gat cac agg tac ctg gaa ctg gaa agc agt ggc cat cgg aat gag atc	384	
Asp His Arg Tyr Leu Glu Leu Glu Ser Ser Gly His Arg Asn Glu Ile		
115 120 125		
aga ctc cac tac cgc tct ggc act cac cgc ccc cac acg gaa gtg ttt	432	
Arg Leu His Tyr Arg Ser Gly Thr His Arg Pro His Thr Glu Val Phe		
130 135 140		
cct tat att ttg gct gat gcc aag tgg cac aag ctc tcc tta gcc ttc	480	
Pro Tyr Ile Leu Ala Asp Ala Lys Trp His Lys Leu Ser Leu Ala Phe		
145 150 155 160		
agt gcc tct cac tta att tta cac atc gac tgc aat aag atc tat gaa	528	
Ser Ala Ser His Leu Ile Leu His Ile Asp Cys Asn Lys Ile Tyr Glu		
165 170 175		
cga gtg gtg gaa atg ccc ttc aca gac ttg gct ctg ggc aca aca ttt	576	
Arg Val Val Glu Met Pro Phe Thr Asp Leu Ala Leu Gly Thr Thr Phe		
180 185 190		
tgg ttg gga cag aga aat aat gca cat ggc tat ttt aag gga ata atg	624	
Trp Leu Gly Gln Arg Asn Asn Ala His Gly Tyr Phe Lys Gly Ile Met		
195 200 205		

FIGURA 9A

ES 2 595 364 T3

cag gat gtg cac gtc ctt gtc atg cct cag ggc ttc att gct cag tgc	672	SEQ ID NO:11
Gln Asp Val His Val Leu Val Met Pro Gln Gly Phe Ile Ala Gln Cys		SEQ ID NO:12
210	215	220
ccg gac ctt aat cga acc tgt cca aca tgc aac gac ttc cat ggg ctt	720	
Pro Asp Leu Asn Arg Thr Cys Pro Thr Cys Asn Asp Phe His Gly Leu		
225	230	235 240
gtg cag aaa atc atg gag ctg cag gac att tta tca aag acg tca gcc	768	
Val Gln Lys Ile Met Glu Leu Gln Asp Ile Leu Ser Lys Thr Ser Ala		
	245	250 255
aag ctg tcc cga gct gaa caa aga atg aac agg ctg gat cag tgc tac	816	
Lys Leu Ser Arg Ala Glu Gln Arg Met Asn Arg Leu Asp Gln Cys Tyr		
	260	265 270
tgt gag cgg aca tgc act gtg aag gga acc acc tac cga gag tct gag	864	
Cys Glu Arg Thr Cys Thr Val Lys Gly Thr Thr Tyr Arg Glu Ser Glu		
	275	280 285
tcc tgg aca gac ggc tgt aag aac tgc aca tgc ttg aac ggg acc atc	912	
Ser Trp Thr Asp Gly Cys Lys Asn Cys Thr Cys Leu Asn Gly Thr Ile		
	290	295 300
cag tgc gag act ctg gtc tgc cct gct cct gac tgc cct cct aaa tcg	960	
Gln Cys Glu Thr Leu Val Cys Pro Ala Pro Asp Cys Pro Pro Lys Ser		
305	310	315 320
gcc cct gcg tat gtg gat ggc aag tgc tgt aag gag tgc aaa tca acc	1008	
Ala Pro Ala Tyr Val Asp Gly Lys Cys Cys Lys Glu Cys Lys Ser Thr		
	325	330 335
tgc cag ttc cag gga cgg agc tac ttt gag gga gaa agg aac acg gca	1056	
Cys Gln Phe Gln Gly Arg Ser Tyr Phe Glu Gly Glu Arg Asn Thr Ala		
	340	345 350
tac tca tct tct gga atg tgt gtc tta tat gaa tgc aag gat cag acc	1104	
Tyr Ser Ser Ser Gly Met Cys Val Leu Tyr Glu Cys Lys Asp Gln Thr		
	355	360 365
atg aag ctt gtt gag aac att ggc tgc cca ccc tta gat tgt ccc gag	1152	
Met Lys Leu Val Glu Asn Ile Gly Cys Pro Pro Leu Asp Cys Pro Glu		
	370	375 380
tct cat cag att gcc ttg tct cac agc tgc tgc aag gtt tgt aaa ggt	1200	
Ser His Gln Ile Ala Leu Ser His Ser Cys Cys Lys Val Cys Lys Gly		
385	390	395 400
tat gac ttc tgt tct gag aag cat acc tgc atg gag aac tcg gtc tgc	1248	
Tyr Asp Phe Cys Ser Glu Lys His Thr Cys Met Glu Asn Ser Val Cys		
	405	410 415

FIGURA 9B

ES 2 595 364 T3

agg aac ctg aac gac agg gtt gtg tgc agc tgc agg gat ggt ttt cgg	1296	SEQ ID NO:11
Arg Asn Leu Asn Asp Arg Val Val Cys Ser Cys Arg Asp Gly Phe Arg		SEQ ID NO:12
420 425 430		
gct ctc cga gag gac aac gcc tac tgt gaa gac att gac gag tgt gca	1344	
Ala Leu Arg Glu Asp Asn Ala Tyr Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala		
435 440 445		
gaa ggg cgc cat tac tgc cgt gag aac acc atg tgt gtg aat aca cct	1392	
Glu Gly Arg His Tyr Cys Arg Glu Asn Thr Met Cys Val Asn Thr Pro		
450 455 460		
ggg tct ttc atg tgt gtc tgc aaa act ggg tac atc agg atc gac gat	1440	
Gly Ser Phe Met Cys Val Cys Lys Thr Gly Tyr Ile Arg Ile Asp Asp		
465 470 475 480		
tac tca tgt aca gaa cat gat gag tgt ctc aca acc cag cac aat tgt	1488	
Tyr Ser Cys Thr Glu His Asp Glu Cys Leu Thr Thr Gln His Asn Cys		
485 490 495		
gat gaa aac gct ttg tgc ttt aac act gtt gga gga cac aac tgt gtc	1536	
Asp Glu Asn Ala Leu Cys Phe Asn Thr Val Gly Gly His Asn Cys Val		
500 505 510		
tgc aag cct ggc tac acc ggg aat gga acc acg tgc aaa gct ttc tgc	1584	
Cys Lys Pro Gly Tyr Thr Gly Asn Gly Thr Thr Cys Lys Ala Phe Cys		
515 520 525		
aaa gat ggc tgt aga aac gga gga gcg tgc att gct gcc aat gtg tgt	1632	
Lys Asp Gly Cys Arg Asn Gly Gly Ala Cys Ile Ala Ala Asn Val Cys		
530 535 540		
gcc tgc cca caa ggc ttc acg gga ccc agc tgt gag aca gac att gac	1680	
Ala Cys Pro Gln Gly Phe Thr Gly Pro Ser Cys Glu Thr Asp Ile Asp		
545 550 555 560		
gag tgc tct gag ggc ttt gtt cag tgt gac agc cgt gcc aac tgc atc	1728	
Glu Cys Ser Glu Gly Phe Val Gln Cys Asp Ser Arg Ala Asn Cys Ile		
565 570 575		
aac ctg cct ggg tgg tat cac tgt gag tgc aga gac ggc tac cat gac	1776	
Asn Leu Pro Gly Trp Tyr His Cys Glu Cys Arg Asp Gly Tyr His Asp		
580 585 590		
aat ggg atg ttt gcg cca ggc gga gaa tcc tgt gaa gat att gac gaa	1824	
Asn Gly Met Phe Ala Pro Gly Gly Glu Ser Cys Glu Asp Ile Asp Glu		
595 600 605		
tgc ggg act ggg agg cac agc tgc acc aac gac acc att tgc ttc aac	1872	
Cys Gly Thr Gly Arg His Ser Cys Thr Asn Asp Thr Ile Cys Phe Asn		
610 615 620		

FIGURA 9C

ES 2 595 364 T3

ttg gac ggg gga tac gat tgc cgg tgt ccc cat ggg aag aac tgc act	1920	<b>SEQ ID NO:11</b>
Leu Asp Gly Gly Tyr Asp Cys Arg Cys Pro His Gly Lys Asn Cys Thr		<b>SEQ ID NO:12</b>
625	630	635
640		
ggg gac tgc gtg cac gag ggg aaa gtg aag cac acc ggc cag atc tgg	1968	
Gly Asp Cys Val His Glu Gly Lys Val Lys His Thr Gly Gln Ile Trp		
645	650	655
gtg ctg gaa aac gac agg tgc tcc gtg tgt tcc tgg cag act ggg ttt	2016	
Val Leu Glu Asn Asp Arg Cys Ser Val Cys Ser Trp Gln Thr Gly Phe		
660	665	670
gtc atg tgt cga cgg atg gtc tgc gac tgc gaa aac ccc aca gat gac	2064	
Val Met Cys Arg Arg Met Val Cys Asp Cys Glu Asn Pro Thr Asp Asp		
675	680	685
ctt tcc tgc tgc cct gag tgt gac cca agg ctg agc agt cag tgc ctg	2112	
Leu Ser Cys Cys Pro Glu Cys Asp Pro Arg Leu Ser Ser Gln Cys Leu		
690	695	700
cat caa aac ggg gaa acc gtg tac aac agc ggc gac acc tgg gtc cag	2160	
His Gln Asn Gly Glu Thr Val Tyr Asn Ser Gly Asp Thr Trp Val Gln		
705	710	715
720		
gat tgc cgt cag tgc cgc tgc ttg caa gga gaa gtt gac tgt tgg ccc	2208	
Asp Cys Arg Gln Cys Arg Cys Leu Gln Gly Glu Val Asp Cys Trp Pro		
725	730	735
ctg gct tgc cca gag gta gaa tgt gaa ttt agc gtc ctt cct gag aac	2256	
Leu Ala Cys Pro Glu Val Glu Cys Glu Phe Ser Val Leu Pro Glu Asn		
740	745	750
gag tgc tgc cca cgc tgt gtc acc gat cct tgt cag gcc gac acc atc	2304	
Glu Cys Cys Pro Arg Cys Val Thr Asp Pro Cys Gln Ala Asp Thr Ile		
755	760	765
cgc aat gac atc acc aaa acc tgc ctg gac gag atg aac gtg gtt cgc	2352	
Arg Asn Asp Ile Thr Lys Thr Cys Leu Asp Glu Met Asn Val Val Arg		
770	775	780
ttc acc ggg tct tcc tgg atc aag cac ggc acg gag tgt acc ctc tgc	2400	
Phe Thr Gly Ser Ser Trp Ile Lys His Gly Thr Glu Cys Thr Leu Cys		
785	790	795
800		
cag tgc aag aat ggc cat ttg tgc tgc tca gtg gat cca cag tgc ctt	2448	
Gln Cys Lys Asn Gly His Leu Cys Cys Ser Val Asp Pro Gln Cys Leu		
805	810	815
cag gag ctg tga	2460	<b>SEQ ID NO:11</b>
Gln Glu Leu		<b>SEQ ID NO:12</b>

FIGURA 9D

ES 2 595 364 T3

atg gag tcc ggc tgc ggc tta ggc acg ctt tgc ctt ctc ctc tgc ctg	48	SEQ ID NO:13
Met Glu Ser Gly Cys Gly Leu Gly Thr Leu Cys Leu Leu Leu Cys Leu		SEQ ID NO:14
1 5 10 15		
ggg cca gtc gta ggc ttc ggc gtg gac ccc tcg ctg cag atc gac gtg	96	
Gly Pro Val Val Gly Phe Gly Val Asp Pro Ser Leu Gln Ile Asp Val		
20 25 30		
ctg tcc gag ctg ggg ctg ccg ggc tac gcg gcg ggc gtg cgc cag gtg	144	
Leu Ser Glu Leu Gly Leu Pro Gly Tyr Ala Ala Gly Val Arg Gln Val		
35 40 45		
ccg ggg ctg cac aac ggg agc aaa gcc ttc ctc ttc cca gat act tca	192	
Pro Gly Leu His Asn Gly Ser Lys Ala Phe Leu Phe Pro Asp Thr Ser		
50 55 60		
aga agt gta aag gcg tct cca gaa aca gct gaa atc ttt ttt cag aag	240	
Arg Ser Val Lys Ala Ser Pro Glu Thr Ala Glu Ile Phe Phe Gln Lys		
65 70 75 80		
ttg aga aat aaa tat gaa ttc aca atc ctg gtg acc tta aaa caa gcc	288	
Leu Arg Asn Lys Tyr Glu Phe Thr Ile Leu Val Thr Leu Lys Gln Ala		
85 90 95		
cat tta aat tca ggg gtt att ttc tct att cat cac tta gat cac agg	336	
His Leu Asn Ser Gly Val Ile Phe Ser Ile His His Leu Asp His Arg		
100 105 110		
tat ctg gaa ttg gaa agc agc ggt cat cga aat gaa atc agg ttg cat	384	
Tyr Leu Glu Leu Glu Ser Ser Gly His Arg Asn Glu Ile Arg Leu His		
115 120 125		
tac cgt aca ggc agt cat cgc tcc cac aca gaa gta ttc cca tac atc	432	
Tyr Arg Thr Gly Ser His Arg Ser His Thr Glu Val Phe Pro Tyr Ile		
130 135 140		
ctg gca gac gat aag tgg cac agg ctt tcc tta gca atc agt gcc tct	480	
Leu Ala Asp Asp Lys Trp His Arg Leu Ser Leu Ala Ile Ser Ala Ser		
145 150 155 160		
cac ttg att tta cac gtg gac tgc aat aaa atc tat gaa aga gtt gtg	528	
His Leu Ile Leu His Val Asp Cys Asn Lys Ile Tyr Glu Arg Val Val		
165 170 175		
gag aag ccc ttc atg gac tta cct gtg ggt aca acc ttt tgg cta gga	576	
Glu Lys Pro Phe Met Asp Leu Pro Val Gly Thr Thr Phe Trp Leu Gly		
180 185 190		
cag agg aat aat gca cac ggt tat ttt aag ggc ata atg caa gat gtg	624	
Gln Arg Asn Asn Ala His Gly Tyr Phe Lys Gly Ile Met Gln Asp Val		
195 200 205		

FIGURA 10A

ES 2 595 364 T3

caa tta ctt gtc atg cct caa gga ttt att tct cag tgc cca gat ctt	672	SEQ ID NO:13
Gln Leu Leu Val Met Pro Gln Gly Phe Ile Ser Gln Cys Pro Asp Leu		SEQ ID NO:14
210 215 220		
aat cgg aca tgc cca act tgt aat gat ttc cat gga ctt gtg cag aaa	720	
Asn Arg Thr Cys Pro Thr Cys Asn Asp Phe His Gly Leu Val Gln Lys		
225 230 235 240		
att atg gaa ctg caa gac att tta gct aaa acg tca gct aag ctg tcg	768	
Ile Met Glu Leu Gln Asp Ile Leu Ala Lys Thr Ser Ala Lys Leu Ser		
245 250 255		
caa gct gag cag agg atg aac aag ttg gat cag tgc tat tgt gaa agg	816	
Gln Ala Glu Gln Arg Met Asn Lys Leu Asp Gln Cys Tyr Cys Glu Arg		
260 265 270		
acc tgc aca atg aaa ggc atg aca tac aga gaa ttt gaa tcc tgg aca	864	
Thr Cys Thr Met Lys Gly Met Thr Tyr Arg Glu Phe Glu Ser Trp Thr		
275 280 285		
gat ggt tgt aag aac tgc act tgc atg aat ggc act gtg cag tgt gaa	912	
Asp Gly Cys Lys Asn Cys Thr Cys Met Asn Gly Thr Val Gln Cys Glu		
290 295 300		
gct ttg att tgc tcc ctc tct gac tgt cca cct aat tct gcc ctg tca	960	
Ala Leu Ile Cys Ser Leu Ser Asp Cys Pro Pro Asn Ser Ala Leu Ser		
305 310 315 320		
tac gtg gat ggc aag tgc tgc aaa gaa tgt caa tcg gtg tgc ata ttt	1008	
Tyr Val Asp Gly Lys Cys Cys Lys Glu Cys Gln Ser Val Cys Ile Phe		
325 330 335		
gaa ggc aga acc tac ttt gaa gga caa aga gaa acg gtg tat tca agc	1056	
Glu Gly Arg Thr Tyr Phe Glu Gly Gln Arg Glu Thr Val Tyr Ser Ser		
340 345 350		
tca ggg gac tgt gtt ctg ttt gag tgc aag gac cac aaa atg cag cgt	1104	
Ser Gly Asp Cys Val Leu Phe Glu Cys Lys Asp His Lys Met Gln Arg		
355 360 365		
att cca aaa gac agt tgt gca act ttg aac tgc ccg gaa tct caa cag	1152	
Ile Pro Lys Asp Ser Cys Ala Thr Leu Asn Cys Pro Glu Ser Gln Gln		
370 375 380		
atc cca tta tct cac agt tgc tgc aaa atc tgt aaa ggc cat gac ttt	1200	
Ile Pro Leu Ser His Ser Cys Cys Lys Ile Cys Lys Gly His Asp Phe		
385 390 395 400		
tgc act gaa gga cat aac tgt atg gag cat tct gtc tgc cga aac cta	1248	
Cys Thr Glu Gly His Asn Cys Met Glu His Ser Val Cys Arg Asn Leu		
405 410 415		

FIGURA 10B

ES 2 595 364 T3

gat gac aga gct gtc tgt agc tgc cga gat ggc ttc cgg gcc ctt cgg	1296	SEQ ID NO:13
Asp Asp Arg Ala Val Cys Ser Cys Arg Asp Gly Phe Arg Ala Leu Arg		SEQ ID NO:14
420 425 430		
gag gac aat gcc tac tgt gaa gat gtt gat gag tgt gcc gag ggg cag	1344	
Glu Asp Asn Ala Tyr Cys Glu Asp Val Asp Glu Cys Ala Glu Gly Gln		
435 440 445		
cac tac tgt cgg gag aac acc atg tgt gta aat aca cca gga tcc ttc	1392	
His Tyr Cys Arg Glu Asn Thr Met Cys Val Asn Thr Pro Gly Ser Phe		
450 455 460		
atg tgc atc tgc aaa aca gga tat ata cgc att gat gac tat tca tgt	1440	
Met Cys Ile Cys Lys Thr Gly Tyr Ile Arg Ile Asp Asp Tyr Ser Cys		
465 470 475 480		
aca gag cac gat gaa tgt gta aca aac cag cac aac tgt gat gaa aat	1488	
Thr Glu His Asp Glu Cys Val Thr Asn Gln His Asn Cys Asp Glu Asn		
485 490 495		
gcg cta tgt ttc aac acg gtg ggt ggg cac aac tgt gtc tgc aag ctg	1536	
Ala Leu Cys Phe Asn Thr Val Gly Gly His Asn Cys Val Cys Lys Leu		
500 505 510		
ggt tac aca gga aat ggg acg gtg tgt aaa gca ttt tgc aaa gat ggg	1584	
Gly Tyr Thr Gly Asn Gly Thr Val Cys Lys Ala Phe Cys Lys Asp Gly		
515 520 525		
tgc agg aat gga gga gcc tgt att gct tcc aac gtg tgt gcc tgc cca	1632	
Cys Arg Asn Gly Gly Ala Cys Ile Ala Ser Asn Val Cys Ala Cys Pro		
530 535 540		
caa ggc ttc act ggc ccc agc tgt gaa act gac att gat gaa tgc tct	1680	
Gln Gly Phe Thr Gly Pro Ser Cys Glu Thr Asp Ile Asp Glu Cys Ser		
545 550 555 560		
gat ggc ttt gtg cag tgt gac agc cgt gct aat tgc atc aat ctg cca	1728	
Asp Gly Phe Val Gln Cys Asp Ser Arg Ala Asn Cys Ile Asn Leu Pro		
565 570 575		
ggg tgg tac cac tgt gaa tgc agg gat ggc tac cat gac aat ggg atg	1776	
Gly Trp Tyr His Cys Glu Cys Arg Asp Gly Tyr His Asp Asn Gly Met		
580 585 590		
ttt tca cca agt gga gaa tcc tgt gaa gac att gat gaa tgt gca act	1824	
Phe Ser Pro Ser Gly Glu Ser Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Thr		
595 600 605		
gga agg cat agc tgt gcc aat gac act gtt tgc ttt aac ctg gat ggt	1872	
Gly Arg His Ser Cys Ala Asn Asp Thr Val Cys Phe Asn Leu Asp Gly		
610 615 620		

FIGURA 10C

ES 2 595 364 T3

ggg tat gac tgt cga tgt cca cat ggc aag aac tgc aca gga gac tgt	1920	SEQ ID NO:13
Gly Tyr Asp Cys Arg Cys Pro His Gly Lys Asn Cys Thr Gly Asp Cys		SEQ ID NO:14
625	630	635
640		
atc cat gaa gac aaa atc aag cac aat ggt cag att tgg gtg ctg gag	1968	
Ile His Glu Asp Lys Ile Lys His Asn Gly Gln Ile Trp Val Leu Glu		
645	650	655
aac gac aga tgc tct gtc tgc tca tgc cag agt gga tac gtg atg tgc	2016	
Asn Asp Arg Cys Ser Val Cys Ser Cys Gln Ser Gly Tyr Val Met Cys		
660	665	670
cgg cga atg gtc tgt gac tgt gaa aat ccc act gtt gac ctc ttt tgc	2064	
Arg Arg Met Val Cys Asp Cys Glu Asn Pro Thr Val Asp Leu Phe Cys		
675	680	685
tgt cct gag tgt gac cca agg ctc agc agt caa tgt tta cat cag agt	2112	
Cys Pro Glu Cys Asp Pro Arg Leu Ser Ser Gln Cys Leu His Gln Ser		
690	695	700
ggg gag ctt tcc tac aac agt ggt gac tcc tgg ata caa aac tgt cag	2160	
Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Ser Gly Asp Ser Trp Ile Gln Asn Cys Gln		
705	710	715
720		
cag tgt cgc tgc ttg caa gga gag gtt gac tgt tgg ccc tta ccg tgc	2208	
Gln Cys Arg Cys Leu Gln Gly Glu Val Asp Cys Trp Pro Leu Pro Cys		
725	730	735
cca gag gta gac tgt gag ttc agt gtc ctc cct gag aat gag tgc tgc	2256	
Pro Glu Val Asp Cys Glu Phe Ser Val Leu Pro Glu Asn Glu Cys Cys		
740	745	750
cca cgc tgt gtc act gac ccc tgc caa gcg gac acc atc cgt aat gac	2304	
Pro Arg Cys Val Thr Asp Pro Cys Gln Ala Asp Thr Ile Arg Asn Asp		
755	760	765
atc acc aaa acc tgc ctg gat gaa acc aat gtt gtt cgc ttc act gga	2352	
Ile Thr Lys Thr Cys Leu Asp Glu Thr Asn Val Val Arg Phe Thr Gly		
770	775	780
tct tct tgg att aag cat ggc aca gag tgc aca ctc tgc caa tgt aag	2400	
Ser Ser Trp Ile Lys His Gly Thr Glu Cys Thr Leu Cys Gln Cys Lys		
785	790	795
800		
aat ggc cac gtc tgt tgc tca gtg gat cca cag tgc ctt cag gaa ctg	2448	
Asn Gly His Val Cys Cys Ser Val Asp Pro Gln Cys Leu Gln Glu Leu		
805	810	815
tga ca	2453	

FIGURA 10D