

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 302**

51 Int. Cl.:

C12N 15/62 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2011** **PCT/EP2011/051112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011** **WO11092234**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011** **E 11705830 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2529016**

54 Título: **Métodos y composiciones que utilizan polipéptidos de fusión FGF23**

30 Prioridad:

29.01.2010 US 696693

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GLASS, DAVID y
HU, SHOU-IH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 605 302 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

Métodos y composiciones que utilizan polipéptidos de fusión FGF23

1. Antecedentes

5 Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) constituyen una familia de factores de crecimiento de polipéptidos homólogos expresados en muchos organismos (Ornitz and Itoh, *Genome Biol.* 2: reviews, 3005.1-3005.12 (2001)). Entre las especies de vertebrados, los FGF están altamente conservados tanto en la estructura del gen como en la secuencia de aminoácidos, teniendo entre 13-71% de identidad de aminoácidos entre sí. En los seres humanos, hay 22 miembros conocidos de la familia de FGF (FGF15 es el ratón ortólogo de FGF19 humano, por lo tanto, no hay FGF15 humano). Durante el desarrollo temprano, los FGF regulan la proliferación celular, migración y diferenciación, pero en el organismo adulto, los FGF mantienen la homeostasis, funcionan en la reparación tisular y responden a la lesión.

15 Los FGF funcionan como factores de crecimiento uniéndose y activando de este modo los receptores FGF de la superficie celular. Los receptores de FGF (FGFRs) son receptores de tirosina quinasa que activan la transducción de señales mediante la autofosforilación de FGFR, la fosforilación de FRS2 (sustrato 2 de receptor FGF) y ERK1/2 (proteína quinasa 1/2 regulada por la señal extracelular) y la activación de Egr-1 (respuesta al crecimiento temprana-1). Los FGF también tienen una alta afinidad por los proteoglicanos de sulfato de heparina. Cuando se unen a FGF, el sulfato de heparina mejora la activación de FGFR.

20 El gen alfa-Klotho codifica una proteína transmembrana de tipo I de paso simple de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplasmático corto. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho comprende dos subdominios denominados KL-D1 y KL-D2. Estos dos subdominios comparten homología de secuencia con β -glucosidasa de bacterias y plantas. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho puede estar unido a la superficie celular por el dominio transmembrana o puede ser escindido y liberado en el medio extracelular. La escisión del dominio extracelular parece estar facilitada por las concentraciones de Ca^{2+} extracelulares locales bajas.

25 Además de alfa-Klotho, se ha identificado un homólogo de alfa-Klotho, beta-Klotho (Ito et al., *Mech. Dev.* 98: 115-9 (2000)). Beta-Klotho es también una proteína transmembrana de un solo paso de tipo I con subdominios extracelulares KL-D1 y KL-D2.

30 Se ha demostrado que la modulación de la expresión de alfa-Klotho produce características relacionadas con el envejecimiento en mamíferos. Los ratones homocigóticos para una mutación de pérdida de función en el gen alfa-Klotho desarrollan características semejantes al envejecimiento humano, incluyendo vida útil acortada, atrofia de la piel, desgaste muscular, arteriosclerosis, enfisema pulmonar y osteoporosis (Kuro-o et al., *Nature*, 390:45-51 (1997)). Por el contrario, la sobreexpresión del gen alfa-Klotho en ratones prolonga su vida útil y aumenta la resistencia al estrés oxidativo con respecto a los ratones de tipo salvaje (Kurosaki et al., *Science* 309:1829-1833 (2005); Yamamoto et al., *J. Biol. Chem.* 280:38029-38034 (2005)).

35 Estudios recientes han demostrado características biológicas sorprendentemente similares entre ratones deficientes en FGF23 y ratones deficientes en alfa-Klotho (Shimada et al., *J. Clin. Invest.* 113:561-568 (2004); Yoshida et al. *Endocrinology* 143:683-689 (2002)), indicando diafonía funcional entre FGF23 y alfa-Klotho. Estos estudios condujeron a la identificación de alfa-Klotho como un socio obligatorio de FGF23, tanto en términos de unión como de señalización a través de sus receptores de FGF afines (Urakawa et al., *Nature* 22: 1524-6 (2007)). El gen alfa-Klotho se expresa principalmente en riñón, glándula paratiroidea y plexo coroideo. Se plantea la hipótesis de que la expresión de tejido específico de alfa-Klotho restringe la activación de señalización de FGF23 a los tejidos.

40 Al igual que FGF23/alfa-Klotho, el beta-Klotho es un socio obligatorio de FGF19 y FGF21, tanto en la unión como en la señalización a través de sus respectivos receptores de FGF afines (Ogawa et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:7432-7 (2007); Lin et al., *J. Biol. Chem.* 282:27227-84 (2007); Wu et al., *J. Biol. Chem.* 283(48):33304-9(2008) y Wu et al., *J. Biol. Chem.* 282:29069-72 (2007)). Tales estudios también han demostrado la participación de beta-Klotho en la regulación de la actividad metabólica específica de los tejidos. Inicialmente se demostró que Beta-Klotho actuaba con FGF21 como un cofactor para regular el metabolismo de carbohidratos y lípidos en el tejido adiposo. Beta-Klotho en conjunción con FGF19 regula el metabolismo de los ácidos biliares en el hígado, lo que explica la síntesis elevada de bilis en ratones deficientes en beta-Klotho (Ito et al., *J. Clin. Invest.* 2005 Aug;115(8):2202-8).

50 La Patente de los Estados Unidos No. 6,579,850 describe polipéptidos y composiciones que comprenden un polipéptido alfa-Klotho. Se describen polipéptidos alfa-Klotho humanos y de ratón. La patente también reveló que las composiciones que comprenden los polipéptidos son útiles en el tratamiento de un síndrome semejante al envejecimiento prematuro, tratamiento de enfermedades de adultos y supresión del envejecimiento.

55 La Patente de los Estados Unidos No. 7,223,563 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia del polipéptido FGF23 o células recombinantes que comprenden dicho ácido nucleico aislado. La patente se refiere

además a métodos para diagnosticar y tratar trastornos hipofosfatémicos e hiperfosfatémicos, osteoporosis, dermatomiositis y enfermedad de las arterias coronarias.

La Patente de los Estados Unidos No. 7,259,248 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia de polipéptido FGF21. La patente se refiere además a métodos para diagnosticar y tratar la enfermedad hepática, estados relacionados con la función tímica, y métodos para tratar las condiciones del testículo.

La Solicitud de Patente Internacional WO2009/095372 se refiere a polipéptidos de fusión que comprenden un subdominio extracelular de una proteína Klotho; y un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos. La solicitud de patente se refiere además a métodos para tratar o prevenir una afección relacionada con la edad en un individuo. El potencial terapéutico de las moléculas descritas fue discutido con más detalle por Razzaque M.S (véase Expert Opinion in therapeutic patents, Informa Healthcare, GB, vol. 20, no. 7, 1 de junio de 2010)

La Solicitud de Patente Internacional WO2009/117622 se refiere a polipéptidos FG23 que comprenden ciertas modificaciones, como modificaciones post-translacionales, aminoácidos codificados no naturalmente o unidades estructurales poli (etilenglicol). La solicitud de patente describe además un método para tratar pacientes que tienen un trastorno modulado por FGF-23 que comprende administrar al paciente los polipéptidos FgF23 modificados.

La Solicitud de Patente de los Estados Unidos US2006160181 describe una nueva secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido FG23 y un proceso para la producción del polipéptido FGF23.

2. Resumen de la invención

La presente invención se refiere a los siguientes aspectos:

1) Un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende una variante o un derivado funcionalmente activo del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante.

2) El polipéptido de fusión del aspecto 1, en donde el polipéptido de (a) está unido operativamente al extremo N del polipéptido de (b); o en donde el polipéptido de (b) está unido operativamente al extremo N del polipéptido de (a).

3) El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos 1 o 2, en donde el polipéptido de (a) y el polipéptido de (b) están conectados por un enlazante de polipéptido.

4) El polipéptido de fusión del aspecto 3, en donde el enlazante de polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18; o en donde el enlazante de polipéptido comprende al menos 1 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.

5) El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos 1-4, en donde el polipéptido de (a) está conectado por un enlace peptídico al extremo N de un enlazante de polipéptido, y el polipéptido de (b) está conectado por un enlace peptídico al extremo C de dicho enlazante de polipéptido; o en donde el polipéptido de (a) está conectado por un enlace peptídico al extremo C de dicho enlazante de polipéptido, y el polipéptido de (b) está conectado por un enlace peptídico al extremo N de dicho enlazante de polipéptido.

6) El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el subdominio extracelular de la proteína Klotho es un dominio KL-D1 o un dominio KL-D2; o en donde el polipéptido de (b) comprende al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho.

7) El polipéptido de fusión del aspecto 6, en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho son al menos dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem; o en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho son al menos dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem; o en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho comprenden un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2; o donde el polipéptido de (b) es el dominio extracelular de la proteína Klotho.

8) El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende además un péptido señal.

9) El polipéptido de fusión del aspecto 8, en donde el péptido señal es el péptido señal Klotho o el péptido señal IgG.

10. El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos previos que se une específicamente a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
11. El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la proteína Klotho es alfa-Klotho; o en donde la proteína Klotho es beta-Klotho.
- 5 12. El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la variante funcionalmente activa del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) tiene una mutación en todas las posiciones R179, Q156, C206 y C244.
13. El polipéptido de fusión del aspecto 1 que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, o 68.
- 10 14. El polipéptido de fusión del aspecto 1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 o SEQ ID NO: 68.
15. El polipéptido de fusión del aspecto 1-3 o 5, que comprende FcLALA.
16. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 17. Un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos 1-15.
18. Una célula huésped que contiene el ácido nucleico del aspecto 17.
19. Un polipéptido de fusión que comprende:
 - (a) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y
 - (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante, para uso como medicamento.
- 20 20. Un polipéptido de fusión que comprende:
 - (a) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y
 - (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante, para uso en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad en un individuo seleccionado del grupo que consiste en una afección relacionada con la edad, un trastorno metabólico, hiperfosfatemia, calcinosis, enfermedad renal crónica, Atrofia muscular y cáncer.
- 25 21. El polipéptido de fusión del aspecto 20, en donde la afección relacionada con la edad se selecciona del grupo que consiste en sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión arterial alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad.
- 30 22. El polipéptido de fusión del aspecto 20, en donde el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes de Tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia y obesidad.
23. El polipéptido de fusión del aspecto 20, en donde el cáncer es cáncer de mama.
24. El polipéptido de fusión del aspecto 19-23, donde el polipéptido de fusión comprende: (a) un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa Klotho; y (b) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en todas las posiciones de Q156, C206 y C244 y R179.
- 45 25. El polipéptido de fusión del aspecto 19-24 para su uso en el tratamiento o prevención de la atrofia muscular.

26. El polipéptido de fusión de cualquiera de los aspectos 19- 25, en donde la proteína Klotho es una proteína Klotho humana.

27. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión soluble de SEQ ID NO: 68 o 58

3. Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 ilustra varios polipéptidos de fusión Klotho diferentes de la divulgación. Los polipéptidos de fusión representados incluyen uno o más subdominios extracelulares de Klotho unidos operativamente a un factor de crecimiento de fibroblastos. Los polipéptidos que contienen uno o más subdominios extracelulares de Klotho incluyen, por ejemplo, un dominio extracelular de Klotho (por ejemplo, aa 1 a 982 de Klotho humano), o un fragmento activo de Klotho.
- 10 La figura 2 ilustra las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de varios polipéptidos de fusión Klotho de la divulgación y sus componentes (por ejemplo, dominio extracelular de Klotho, FGF). Las proteínas de fusión que comprenden sKlotho, FGF23 y FcLALA (un fragmento Fc modificado que tiene afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o semivida en suero aumentada) se describen en SEQ ID NOS. 46, 47, 48 y 49. Las proteínas de fusión que comprenden FGF23 y FcLALA se describen en SEQ ID NOS. 50, 51, 52 y 53.
- 15 Las Figuras 3A-3C representan la expresión proteica de una proteína de fusión de sKlotho-FGF23. La figura 3A muestra que la proteína de fusión sKlotho-FGF23 se detectó en medio acondicionado mediante transferencia Western con anticuerpos anti-FGF23. La figura 3B muestra que la proteína de fusión sKlotho-FGF23 se detectó en medio acondicionado por SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie. La figura 3C muestra una proteína de fusión sKlotho-FGF23-6xHis altamente purificada, analizada por SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie.
- 20 La figura 4 ilustra los resultados de un ensayo de luciferasa de Egr-1 que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con medio acondicionado que contiene un polipéptido de fusión de Klotho, un polipéptido de FGF 23 solamente, y un polipéptido de Klotho (sKlotho) soluble en combinación con un polipéptido FGF 23 en ausencia o presencia de heparina (20 µg/mL).
- 25 Las Figuras 5A-5B representan los resultados de un ensayo de luciferasa Egr-1 comparando el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con polipéptido de fusión de Klotho purificado, polipéptido FGF 23 o polipéptido Klotho soluble en ausencia o presencia de heparina. La figura 5A muestra los resultados de un experimento que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con FGF 23 solo, sKlotho - His (10 nM o 20 nM) y una combinación de FGF 23 y sKlotho - His (10 nM o 20 nM) En ausencia o presencia de heparina (20 µg/mL). La figura 5B muestra la actividad informadora de luciferasa Egr-1 en células tratadas con la fusión sKlotho-FGF23-His (0 nM, 0.6 nM, 1.21 nM, 2.41 nM, 4.83 nM, 9.65 nM, y 19.3 nM).
- 30 La figura 6A muestra medidas de diámetro de miotubo en células de músculo C2C12 tratadas con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/mL) o un polipéptido de fusión de Klotho purificado (20 nM), en ausencia o presencia de dexametasona (100 µM). La figura 6B muestra la fosforilación de las proteínas de la ruta de señalización en las células del músculo C2C12 mediante IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/mL) o un polipéptido de fusión Klotho purificado (20 nM), en ausencia o presencia de rapamicina (40 nM).
- 35 La figura 7 muestra la activación del gen indicador EGR-1-luc por las proteínas de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) - FcLALA.
- 40 La figura 8 muestra la activación del gen indicador EGR-1-luc por las proteínas FGF23 (R179Q)-FcLALA.
- La figura 9 muestra el perfil farmacocinético de FGF23 (R179Q) frente a FGF23 (R179Q)-FcLALAv2.
- Las figuras 10A y 10B muestran la eficacia in vivo de la fusión de sKlotho-FGF23 en el aumento del crecimiento muscular después de la atrofia muscular inducida por dexametasona.
- 45 Figura 11. Esta figura muestra la activación del gen indicador EGR-1-luc por los mutantes FGF23(R179Q)-FcLALA y Q156A, C206S, C244S y C206S/C244S.
- La figura 12 muestra las cualidades proteicas y la dimerización de mutantes WT (tipo salvaje), Q156A, C206S, C244S y C206S/C244S de FGF23(R179Q)-FcLaLa.

4. Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones y polipéptidos de fusión y al uso de dichas composiciones y polipéptidos de fusión en terapia, como medicamento o para uso en el tratamiento de un trastorno patológico. Los polipéptidos de fusión de la invención. Comprenden un FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 y un fragmento Fc modificado con capacidad disminuida para unirse a FcRn y/o mayor estabilidad en suero o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma.

Las proteínas de fusión de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de una variedad de afecciones relacionadas con la edad incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, hipertensión, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia y obesidad.

La presente divulgación está basada al menos en parte en el hallazgo de que a pesar de las restricciones físicas (por ejemplo, gran tamaño de los polipéptidos Klotho y FGF), los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF son altamente efectivos en la activación de un receptor de FGF. Este hallazgo es inesperado dado que la fusión de estas dos proteínas probablemente interferiría con la heterodimerización y, por lo tanto, con las actividades de las proteínas; Por ejemplo, los dominios de unión de las proteínas pueden ser perturbados por la fusión o las proteínas pueden estar mal orientadas espacialmente si se juntan en una formación "cis".

Los polipéptidos de fusión descritos en la presente invención son ventajosos porque permiten la administración de una única proteína terapéutica que tiene actividad mejorada en comparación con Klotho o FGF administrados solos o juntos como polipéptidos separados. El uso de Klotho y FGF como un único polipéptido de fusión en lugar de dos polipéptidos separados (esto es, un polipéptido Klotho y un polipéptido FGF separado) es más eficaz para activar el receptor FGF.

Definiciones

"Polipéptido Klotho", "proteína Klotho", o "Klotho" como se utiliza en este documento, incluye fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes y compuestos modificados químicamente o híbridos de los mismos de tipo "Klotho" de tipo salvaje. Un fragmento activo de Klotho tiene la capacidad de unirse a un polipéptido de FGF. Generalmente, un polipéptido activo de Klotho contiene al menos un subdominio Klotho (por ejemplo, KL-D1 y KL-D2). El tipo natural Klotho tiene la secuencia de aminoácidos como se encuentra en la naturaleza. Ejemplo Los polipéptidos Klotho apropiados para su uso con la presente invención incluyen alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2) y beta-Klotho (SEQ ID NO: 4). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos del alfa-Klotho y del beta-Klotho se encuentran en la base de datos GenBank con el número de acceso NM_004795; NP_004786 y NM_175737; NP_783864, respectivamente. Los polipéptidos de Klotho incluyen los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,579,850. Los polipéptidos de Klotho incluyen aquellos de otras especies además de seres humanos, incluyendo alfa-Klotho de ratón (NP_038851), rata (NP_112626), conejo (NP_001075692) y beta-Klotho de ratón (NP_112457). Las especies que se pronosticó que tenían alfa-Klotho incluyen chimpancé (XP_522655), macaco (XP_001101127), caballo (XP_001495662), vaca (XP_001252500), ornitorrinco (XP_001510981) y pollo (XP_417105). Las especies que se pronosticó tener beta-Klotho incluyen chimpancé (XP_526550), macaco (XP_001091413), caballo (XP_001495248), perro (XP_536257), rata (XP_001078178), ornitorrinco (XP_001512722) y pollo (XP_423224). Los polipéptidos de Klotho tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 4; esto es, al menos al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 4, o fragmento activo del mismo.

"Polipéptido de fusión" o "proteína de fusión", como se utiliza en este documento, significará un polipéptido que comprende dos o más polipéptidos diferentes o fragmentos activos de los mismos que no están presentes naturalmente en el mismo polipéptido. En algunas realizaciones, los dos polipéptidos diferentes están unidos operativamente conjuntamente covalentemente, por ejemplo, ligados químicamente o fusionados en el marco por un enlace peptídico. Como se usa en este documento, un "polipéptido de fusión de Klotho" es un polipéptido de fusión que incluye una secuencia de aminoácidos de un polipéptido Klotho o fragmento activo del mismo. Un polipéptido de fusión puede comprender FGF23 y un fragmento Fc modificado (por ejemplo, un fragmento Fc modificado con afinidad de unión disminuida al receptor FC-gamma y/o semivida en suero aumentada) o una proteína Klotho. Ejemplos de polipéptidos de fusión se presentan en SEQ ID NOs. 46 a 49. En una realización, las proteínas de fusión comprenden un FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 y un Fc modificado (por ejemplo, FcLALA). Las proteínas de fusión que comprenden variantes de FGF23 se describen en SEQ ID NOs. 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, o 68. FcLALA es un fragmento Fc con una mutación LALA (L234A, L235A), que desencadena ADCC con la eficiencia disminuida, y se une y activa el complemento humano débilmente. Hessell et al. 2007 Nature 449: 101-104.

"Factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGF" se usan indistintamente en este documento y se referirán a polipéptidos que regulan la proliferación celular, la migración, la diferenciación, la homeostasis, la reparación de

tejidos y la respuesta a una lesión en un animal, incluyendo un sujeto humano. Los FGF tienen la capacidad de unirse a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y regular su actividad, incluyendo la autofosforilación de FGFR, la fosforilación de FRS2 (sustrato del receptor FGF2) y ERK1/2 (proteína quinasa regulada por señal extracelular1/2) y que activa Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano-1). El término "FGF" incluye fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes y compuestos modificados químicamente o sus híbridos de tipo "FGF" de tipo salvaje, por ejemplo, como se conoce en la técnica y como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,223,563 y en la Patente de los Estados Unidos 7,259,248. El FGF de tipo salvaje tiene una secuencia de aminoácidos tal como se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de crecimiento de fibroblastos incluyen factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF19; SEQ ID NO: 31), factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF21; SEQ ID NO: 33) y factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF23; SEQ ID NO: 35). Los polipéptidos de FGF incluyen los de otras especies además de seres humanos, incluyendo FGF de murinos. Generalmente, los polipéptidos de FGF tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 35. Ejemplos de FGF23 se proporcionan en aa 1002-1228 de SEQ ID NO: 47; aa 1002-1228 de SEQ ID NO: 49; aa 1-251 de SEQ ID NO: 51 y aa 1-251 de SEQ ID NO: 53. Los nucleótidos que codifican estas secuencias se proporcionan en SEQ ID NO: 46, 48, 50 y 52.

El término "FGF", incluye fragmentos activos del polipéptido de longitud completa. Los fragmentos de FGF activos que son capaces de unirse a sus correspondientes receptores de FGF son conocidos en la técnica. Un experto en la técnica apreciaría, basándose en las secuencias descritas en este documento, que los fragmentos solapantes de los FGF pueden ser generados usando tecnología recombinante estándar, por ejemplo, la descrita en Sambrook et al. (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) y Ausubel et al. (1997, Current Protocols in Molecular Biology, Green & Wiley, New York). Un experto en la técnica apreciaría, basándose en la descripción presentada en este documento, que la actividad biológica de fragmentos de FGF podría ensayarse por métodos bien conocidos en la técnica y descritos en este documento, incluyendo la unión al receptor de FGF. De forma similar, los modelos de cultivo celular que poseen la maquinaria de transducción de señales de FGF necesaria (esto es, el receptor de FGF) pueden ser transfectados con fragmentos de FGF y posteriormente probarse para detectar alteraciones en la señalización de FGF, en relación con FGF de tipo salvaje.

Los FGF se agrupan en siete subfamilias basadas en la homología del dominio de homología de núcleo de FGF (aproximadamente 120 aminoácidos de longitud), que está flanqueada por secuencias de los extremos N y C que son altamente variables tanto en longitud como en secuencia primaria, particularmente entre diferentes subfamilias de FGF (Goetz et al., Molecular and Cellular Biology, 2007, Vol. 27, 3417-3428). FGF19, FGF21, y FGF23 se agrupan en la subfamilia de FGF19 porque la región central de estos ligandos comparte una alta identidad de secuencia con respecto a otros FGF (FGF19 frente a FGF21: 38% de identidad, FGF19 frente a FGF23: 36% de identidad). Los miembros de la subfamilia FGF19 actúan análogamente a las moléculas de señalización del sistema endocrino y regulan diversos procesos fisiológicos poco frecuentes a los FGF clásicos (por ejemplo, FGF 19: energía y homeostasis de los ácidos biliares, FGF21: metabolismo de glucosa y lípidos y FGF 23: homeostasis de fosfato y vitamina D).

"Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGFR" como se utiliza en este documento se refieren a cualquiera de los FGFR 1-4 conocidos en la técnica, o variantes de empalme de la misma (por ejemplo, FGFR1c). Ejemplos de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos incluyen receptor-19 de factor de crecimiento de fibroblastos (por ejemplo, FGFR4-beta Klotho), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos-21 (por ejemplo, FGFR1c-alfa Klotho) y receptor de factor de crecimiento de fibroblastos-23 (por ejemplo, FGFR1c-alfa Klotho, FGFR3-alfa Klotho, FGFR4-alfa Klotho).

"Dominio extracelular", como se utiliza en este documento, se refiere al fragmento de una proteína transmembrana existente fuera de una célula (por ejemplo, sin incluir la región intracelular o transmembrana). El "dominio extracelular de la proteína Klotho", "Klotho soluble" o "sKlotho" (por ejemplo, SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 39), se refiere a un dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de unirse a Factor de crecimiento de fibroblastos, y/o capaz de permitir la unión de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor de factor de crecimiento de fibroblastos uniéndose al factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho corresponde a los residuos de aminoácidos 28-982 de la secuencia alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y a los residuos de aminoácidos 52-997 de la secuencia beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4).

En este documento, se usan indistintamente "subdominio extracelular de la proteína Klotho" y "subdominio extracelular de la proteína Klotho" y se referirán a una región en el dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de unirse a un factor de crecimiento de fibroblastos y/o es capaz de permitir la unión de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos mediante la unión al factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho tiene dos subdominios homólogos que se repiten, esto es, KL-D1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58-506 y 517-953 del polipéptido alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y respectivamente a los residuos de aminoácidos 77-508 y 571-967 del (SEQ ID NO: 4) y son apropiados para su uso con la presente invención. Generalmente, un polipéptido que contiene al menos un subdominio de Klotho es un polipéptido activo de Klotho. El subdominio extracelular de Klotho para uso con el polipéptido de la invención puede ser un dominio alfa Klotho o beta Klotho KL-D1 con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 37, respectivamente. Además, el dominio KL-D1 de Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos el 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 37. El subdominio de Klotho extracelular también puede ser un dominio KL-D2 de polipéptido alfa Klotho o beta que es sustancialmente idéntico a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 38, respectivamente. En una realización adicional, el dominio KL-D2 tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 38. En algunas realizaciones, la fusión comprende al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho (por ejemplo, KL-D1 y KL-D2, KL-D1 y KL-D1 en repeticiones en tándem, KL-D2 y KL-D2 en repeticiones en tándem, etc.).

"Fragmento Fc modificado", como se utiliza en este documento, significará un fragmento Fc de un anticuerpo que comprende una secuencia modificada. El fragmento Fc es una porción de un anticuerpo que comprende CH2, CH3 y parte de la región bisagra. El fragmento Fc modificado se puede derivar, por ejemplo, de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. FcLALA es un fragmento Fc modificado con una mutación LALA (L234A, L235A), que desencadena ADCC con una eficiencia disminuida, y se une y activa el complemento humano débilmente. Hessel et al. 2007 Nature 449: 101-104. Modificaciones adicionales al fragmento Fc se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 7,217,798. Por ejemplo, en diversos fragmentos Fc modificados: (a) el residuo de aminoácido 250 es ácido glutámico y el residuo de aminoácido 428 es fenilalanina; o (b) el residuo de aminoácido 250 es glutamina y el residuo de aminoácido 428 es fenilalanina; o (c) el residuo de aminoácido 250 es glutamina y el residuo de aminoácido 428 es leucina. En algunas realizaciones, los residuos de aminoácidos 250 y 428 difieren de los residuos presentes en una proteína de fusión Fc no modificada; siendo el residuo de aminoácido 250 el ácido glutámico o glutamina y el residuo de aminoácido 428 es leucina o fenilalanina y en donde los residuos de aminoácidos están numerados por el sistema de numeración EU, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,217,798. En algunas realizaciones, la proteína de fusión Fc modificada tiene una mayor afinidad por FcRn a pH 6.0 que a pH 8.0. Preferiblemente, el fragmento Fc modificado tiene afinidad disminuida a FcRn y/o semivida en suero aumentada. Ejemplos no limitativos de fragmentos Fc modificados incluyen que en aa (aminoácidos) 1234-1459 de SEQ ID NO: 47; aa 1234 a 1450 de SEQ ID NO: 49; aa 257 a 482 de SEQ ID NO: 51; y aa 257 a 473 de SEQ ID NO: 53; y secuencias que son al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más o 100% idénticas a estas secuencias. Los nucleótidos que codifican estas secuencias se proporcionan en las SEQ ID NOs: 46, 48, 50 y 52.

"Péptido señal", como se utiliza en este documento, significará una cadena peptídica (de 3 a 60 aminoácidos de longitud) que dirige el transporte postraducciona de una proteína al retículo endoplásmico y puede escindir-se. Ejemplos de péptidos señal apropiados para su uso con la presente invención incluyen el péptido señal Klotho (SEQ ID NO: 19) y el péptido señal IgG (SEQ ID NO: 20). Obsérvese que, tras la secreción y escisión por la línea celular productora, el péptido señal (por ejemplo, de los péptidos correspondientes a la SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 20) se escinde. Así, después de la secreción y escisión del péptido señal por las líneas celulares productoras, el péptido de SEQ ID NO: 19 generaría el péptido de SEQ ID NO: 41.

"Enlazante", como se utiliza en este documento, significará un grupo funcional (por ejemplo, un compuesto químico o un polipéptido) que une covalentemente dos o más polipéptidos o ácidos nucleicos de manera que estén conectados entre sí. Como se usa en este documento, un "enlazante peptídico" se refiere a uno o más aminoácidos utilizados para acoplar dos proteínas conjuntamente (por ejemplo, para acoplar el dominio extracelular de Klotho y factor de crecimiento de fibroblastos-23). Los enlazantes peptídicos apropiados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos con secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18. Un enlazante de polipéptido puede comprender al menos 1 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de cualquiera de estas secuencias de aminoácidos.

"Unido operativamente", como se utiliza en este documento, significará la unión de dos o más biomoléculas de manera que las funciones biológicas, las actividades y/o la estructura asociadas con las biomoléculas estén al menos retenidas. En referencia a polipéptidos, el término significa que la unión de dos o más polipéptidos da como resultado un polipéptido de fusión que retiene al menos algunas de las respectivas actividades individuales de cada componente polipéptido. Los dos o más polipéptidos pueden estar unidos directamente o por medio de un enlazante. En referencia a los ácidos nucleicos, el término significa que un primer polinucleótido está situado adyacente a un segundo polinucleótido que dirige la transcripción del primer polinucleótido cuando moléculas apropiadas (por ejemplo, proteínas activadoras de la transcripción) están unidas al segundo polinucleótido.

"Se une específicamente", como se utiliza en este documento, se referirá a la capacidad de una primera molécula para unirse a una molécula diana de muchos tipos diferentes de moléculas a las que puede estar expuesto debido a la capacidad de la primera molécula para adoptar una estructura particular conducente a la formación de interacciones no covalentes entre sí y la otra molécula diana. La primera molécula se une al objetivo formando un complejo estable mientras que hay sustancialmente menos reconocimiento, contacto o formación compleja de la primera molécula con cualquier otra molécula no específica.

"Variante de polipéptido" o "variante de proteína", como se utiliza en este documento, se refiere a polipéptidos en los que uno o más aminoácidos han sido sustituidos por diferentes aminoácidos a partir de una secuencia de referencia. Se entiende bien en la técnica que algunos aminoácidos pueden ser sustituidos por otros con propiedades ampliamente similares sin cambiar la naturaleza de la actividad del polipéptido (sustituciones conservadoras) como se describe a continuación. Estos términos incluyen también polipéptidos en los que uno o más aminoácidos se han añadido o eliminado, o se han sustituido por diferentes aminoácidos, por ejemplo, isoformas de proteínas. Un ejemplo de variante del factor de crecimiento de fibroblastos 23, es la variante del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q).

"Composición farmacéutica", como se utiliza en este documento, significará una composición que contiene un compuesto (por ejemplo, un polipéptido fusión de la divulgación) que se puede administrar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un individuo.

"Individuo" o "sujeto", como se utiliza en este documento, se referirá a un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, un mamífero humano o no humano, tal como un animal bovino, equino, canino, ovino o felino.

"Tratar", como se utiliza en este documento, significa disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención puede usarse para tratar afecciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, hipertensión, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes Tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia y obesidad.

"Prevenir", como se utiliza en este documento, se referirá a una disminución en la aparición de un trastorno o disminución en el riesgo de adquirir un trastorno o sus síntomas asociados en un sujeto. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención puede usarse para prevenir afecciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, hipertensión, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes Tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia y obesidad. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de una afección relacionada con la edad o un trastorno metabólico.

"Enfermedad", tal como se utiliza en este documento, significará cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano.

"Afección relacionada con la edad", como se utiliza en este documento, significará cualquier enfermedad o trastorno cuya incidencia en una población o gravedad en un individuo se correlaciona con la progresión de la edad. En una realización, la afección relacionada con la edad es una enfermedad o trastorno cuya incidencia es al menos 1.5 veces mayor entre los individuos humanos mayores de 60 años con respecto a los individuos humanos entre las edades de 30-40 y en una población seleccionada de más de 100,000 personas. Las afecciones relacionadas con la edad relevantes para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, hipertensión, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad.

"Trastorno metabólico", como se utiliza en este documento, significará cualquier enfermedad o trastorno que dañe o interfiera con la función normal en una célula, tejido u órgano al afectar la producción de energía en las células o la acumulación de toxinas en una célula, tejido, órgano o individuo. Los trastornos metabólicos relevantes para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, diabetes de Tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia, y obesidad.

Una "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico beneficioso o deseado. En el contexto de la descripción, es una cantidad de un polipéptido de fusión eficaz para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo deseado. Una dosis terapéuticamente eficaz da como resultado la prevención o mejora del trastorno o uno o más síntomas del trastorno (por ejemplo, una afección relacionada con la edad o trastorno metabólico). Las dosis terapéuticamente eficaces variarán dependiendo del sujeto y de la afección a tratar, del peso y de la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad, de la forma de administración y similares que pueda ser fácilmente determinada por un experto en el arte.

La "molécula de ácido nucleico de Klotho", tal como se utiliza en la presente invención, es un gen que codifica una proteína Klotho. Se proporciona un ejemplo de gen Klotho humano en el número de acceso GenBank NM_004795 (SEQ ID NO: 1). Ejemplos adicionales no limitativos de Klotho se proporcionan en aa 1-982 de SEQ ID NO: 47 y aa 1-982 de SEQ ID NO: 49; y secuencias que son al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más o 100% idénticas a estas secuencias.

"Fragmento", como se utiliza en este documento, se refiere a una porción de un polipéptido o molécula de ácido nucleico. Esta porción contiene, preferiblemente, al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más de toda la longitud de la molécula o polipéptido de ácido nucleico de referencia. Un fragmento puede contener 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o hasta 3000 nucleótidos o aminoácidos.

El término "sustancialmente idéntico" se refiere a un polipéptido o molécula de ácido nucleico que presenta al menos un 50% de identidad con una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en este documento) o secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de ácido nucleico descritas en este documento). Preferiblemente, dicha secuencia es al menos 60%, 70%, 75%, 80% o 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica al nivel de aminoácidos o ácido nucleico a la secuencia utilizada para comparación.

La presente invención se refiere a composiciones para el uso de dichas composiciones en terapia, como un medicamento o para su uso en el tratamiento de un trastorno patológico. En algunas realizaciones, la invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende una variante FGF23 R179Q que tiene una o más mutaciones de las posiciones Q156, C206 y C244 fusionadas a un Fc modificado (por ejemplo, FcLALA). FcLALA es un fragmento Fc con una mutación LALA (L234A, L235A), que desencadena ADCC con una eficiencia disminuida, y se une y activa el complemento humano débilmente. El dominio extracelular de Klotho puede derivarse de las isoformas alfa o beta de Klotho.

El dominio extracelular de la proteína Klotho puede incluir uno o ambos de los dominios KL-D1 y KL-D2 de una proteína Klotho. En algunas realizaciones, el polipéptido de fusión Klotho tiene al menos dos subdominios extracelulares de una proteína Klotho. Por ejemplo, los al menos dos subdominios extracelulares pueden ser al menos dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem, al menos dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem o al menos un dominio KL-D1 y al menos un dominio KL-D2.

El subdominio extracelular de una proteína Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo) pueden estar unidos operativamente entre sí en una variedad de orientaciones y formas. Por ejemplo, el subdominio extracelular de la proteína Klotho puede estar unido operativamente al extremo N del factor de crecimiento de fibroblastos 23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o, alternativamente, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 puede estar unido operativamente al extremo N del al menos un subdominio extracelular de la proteína Klotho.

El polipéptido de fusión de la invención puede incluir uno o ambos dominios extracelulares de Klotho, esto es, KLD1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58-506 y 517-953 del polipéptido alfa Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) ya los residuos de aminoácidos 77-508 y 571-967 del polipéptido de beta Klotho de longitud total (SEQ ID NO: 4) y son apropiados para su uso con la presente invención. El polipéptido de fusión de Klotho puede tener un dominio KL-D1 de un polipéptido alfa Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o de un polipéptido beta Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. Específicamente, el polipéptido de fusión de Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 37. El polipéptido de fusión Klotho puede tener un dominio KLD2 de un polipéptido alfa Klotho con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 o de un polipéptido beta Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38. Específicamente "el polipéptido de fusión Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a la SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 38 respectivamente.

Los polipéptidos de fusión de la invención pueden contener un enlazante de polipéptido que conecta el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244. Los enlazantes apropiados son bien conocidos en la técnica y generalmente contienen varios residuos de Gly y varios Ser, por ejemplo (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 11), polipéptido Gly₄ Ser (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), Gly₂ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), y Ala Ala (SEQ ID NO: 18). En algunas realizaciones, el enlazante tendrá al menos 2 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o SEQ ID NO: 18.

Cuando un enlazante de polipéptido está presente en el polipéptido de fusión Klotho de la invención, el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho puede estar conectado por un enlace peptídico al extremo N del polipéptido enlazante con el FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 conectadas por un enlace peptídico al extremo C del enlazante de polipéptido. Alternativamente, el FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 pueden estar conectados por un enlace peptídico al extremo N del polipéptido enlazante con el polipéptido que tiene al menos un subdominio extracelular de Klotho conectado mediante un enlace peptídico al extremo C del polipéptido enlazante. También se puede usar un enlazante químico para unir los dos polipéptidos.

El polipéptido de fusión de la invención puede incluir un péptido señal. Los péptidos señal de ejemplo para uso con el polipéptido de fusión Klotho incluyen, pero no se limitan a, el péptido señal Klotho (SEQ ID NO: 8) y el péptido señal IgG (SEQ ID NO: 9).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una fusión entre la variante R179Q de FGF23 que incluye otra(s) mutación(es) en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 y un Fc modificado (por ejemplo, FcLALA). La fusión también puede comprender opcionalmente enlazantes entre las porciones FGF y Fc. La fusión también puede comprender opcionalmente un péptido señal. En diversas realizaciones, la invención abarca ácidos nucleicos que codifican estos polipéptidos de fusión y células huésped que contienen estos ácidos nucleicos.

4.1. Polipéptidos del factor de crecimiento de fibroblastos y Klotho

Se espera que los polipéptidos de fusión de Klotho de la invención muestren actividades biológicas comparables a FGF en naturaleza, tales como la unión a un receptor de FGF e inducción de la fosforilación de un receptor de FGF, FRS2 (sustrato de receptor FGF2) y ERK1/2 (Proteína de quinasa regulada por señal extracelular 1/2) y que active el gen Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano-1). El FGF es un factor de crecimiento de péptido secretado que se une al receptor de FGF. Las secuencias de aminoácidos y ácido nucleico de FGF están fácilmente disponibles para los expertos en el arte. Por ejemplo, pueden encontrarse secuencias de nucleótidos de ejemplo para FGF19, FGF21 y FGF23 en la base de datos de GenBank en los números de acceso NM_005117, NM_019113 y NM_020638, respectivamente, y en este documento como SEQ ID NO: 30, 32 y 34, respectivamente. Se pueden encontrar secuencias amino de ejemplo para FGF19, FGF21 y FGF23 en la base de datos GenBank en los números de acceso: NP_005108, NP_061986 y NP_065689, respectivamente, y en este documento como SEQ ID NO: 31, 35 y 35, respectivamente. Adicionalmente, FGF puede incluir una o más alteraciones que ayudan en la expresión de la proteína, por ejemplo, la variante FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36).

La proteína Klotho es una proteína transmembrana de tipo I de paso simple de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplasmático corto. Las secuencias de aminoácidos y ácido nucleico de Klotho están fácilmente disponibles para los expertos en el arte. Por ejemplo, pueden encontrarse secuencias de nucleótidos de ejemplo para alfa-Klotho y beta-Klotho en la base de datos GenBank en los números de acceso NM_004795 y NM_175737, respectivamente, y en este documento como SEQ ID NOS: 7 y 8, respectivamente. Ejemplo de secuencias de aminoácidos para alfa-Klotho y beta-Klotho se pueden encontrar en la base de datos GenBank en los números de acceso: NP_004786 y NP_783864, respectivamente, y en este documento como SEQ ID NO: 2 y 4, respectivamente.

El polipéptido de fusión de Klotho de la invención se puede unir a un receptor de factor de crecimiento de fibroblastos y tiene un dominio extracelular alfa-Klotho o beta-Klotho unido operativamente a la variante de factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q) incluyendo mutación(es) adicional(es) o más de las posiciones Q156, C206 y C244.

Específicamente, el polipéptido de fusión de Klotho de la invención puede incluir un alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2) que está acoplado operativamente a la variante R179Q del factor de crecimiento de fibroblastos 23 incluyendo una o más mutaciones en uno o más de las posiciones Q156, C206 y C244. Además, el polipéptido de fusión de Klotho de la invención puede tener beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), que está acoplado operativamente a la variante R179Q del factor de crecimiento de fibroblastos-23 que incluye mutación adicional en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244.

La invención incluye homólogos de los diversos genes Klotho y FGF y proteínas codificadas por dichos genes. Un "homólogo" en referencia a un gen se refiere a una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica sobre al menos parte del gen o su cadena complementaria o una parte de la misma, con la condición de que la secuencia de nucleótidos codifique una proteína que tenga sustancialmente la misma actividad/función como la proteína codificada por el gen que es un homólogo de. Los homólogos de los genes descritos en este documento pueden identificarse por el porcentaje de identidad entre secuencias de aminoácidos o nucleótidos para homólogos putativos y las secuencias de los genes o proteínas codificadas por ellos (por ejemplo, secuencias de nucleótidos para genes que codifican Klotho y FGF o sus hebras complementarias). El porcentaje de identidad se puede determinar, por ejemplo, mediante inspección visual o utilizando diversos programas informáticos conocidos en la técnica o como se describe en este documento. La identidad de secuencia se mide por lo general usando software de análisis de

secuencia (por ejemplo, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP, o PILEUP/PRETTYBOX). Dicho software coincide con secuencias idénticas o similares asignando grados de homología a diversas sustituciones, supresiones y/u otras modificaciones. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos por lo general incluyen sustituciones dentro de los siguientes grupos:

glicina y alanina;

valina, isoleucina y leucina;

ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina y glutamina;

serina y treonina;

10 lisina y arginina; y

fenilalanina y tirosina.

Por lo tanto, la mutación de una glicina a alanina sería una sustitución conservadora de aminoácidos, al igual que la mutación de una alanina a una glicina; la mutación de una valina en una isoleucina o leucina sería una subestación conservadora de aminoácidos, al igual que la sustitución de una isoleucina por valina o leucina, al igual que la sustitución de leucina por valina o isoleucina, etc. La invención proporciona variantes de todas las secuencias de aminoácidos descritas en este documento con al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

15

En un enfoque de ejemplo para determinar el grado de identidad, se puede usar un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre e^{-3} y e^{-100} indicando una secuencia estrechamente relacionada.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 19.

20 La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 20.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 40.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 41, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 46.

25 La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 47, o una variante de la misma que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 48.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de la SEQ ID NO: 49, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

30 La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 50.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 51, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 52.

35 La presente divulgación proporciona un polipéptido de fusión de la SEQ ID NO: 53, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En una realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 54, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 55, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 56, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 57, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de la SEQ ID NO: 58, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de la SEQ ID NO: 59, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 60, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 61, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 62, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 63, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 64, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 65, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 66, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 67, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

En otra realización, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 68, o una variante del mismo que comprende al menos una sustitución conservadora de aminoácidos.

- 25 Como se utiliza en este documento, los términos "homología" y "homólogo" no se limitan a designar proteínas que tienen un ancestro genético común teórico, sino que incluyen proteínas que pueden ser genéticamente no relacionadas y que, sin embargo, han evolucionado para realizar funciones similares y/o tienen estructuras similares. La homología funcional con las diversas proteínas descritas en este documento también abarca proteínas que tienen una actividad de la proteína correspondiente de la que es un homólogo. Para que las proteínas tengan homología
- 30 funcional, no se requiere que tengan identidad significativa en sus secuencias de aminoácidos, sino que más bien las proteínas que tienen homología funcional se definen así por tener actividades similares o idénticas. Por ejemplo, con respecto a una molécula de Klotho, el polipéptido debe tener las características funcionales de unión a un polipéptido de FGF y permitir la unión del FGF a un FGFR. Con respecto a una molécula de FGF, el polipéptido debe tener las características funcionales de unión a un FGFR y provocar la activación de FGFR (por ejemplo, fosforilación). Los ensayos para evaluar la fijación de FGF al receptor de FGF y/o la activación de la ruta de señalización de FGF se conocen en la técnica y se describen en este documento (véase el ejemplo 2). Los ensayos para evaluar la actividad de Klotho también se conocen en la técnica y se describen en este documento (por ejemplo, unión a un polipéptido de FGF). Las proteínas con homología estructural se definen como teniendo una estructura terciaria (o cuaternaria) análoga y no necesariamente requieren identidad de aminoácidos o identidad de
- 35 ácido nucleico para los genes que las codifican. En ciertas circunstancias, los homólogos estructurales pueden incluir proteínas que mantienen la homología estructural sólo en el sitio activo o sitio de unión de la proteína.
- 40

La presente invención abarca además proteínas que tienen identidad de aminoácidos con las diversas secuencias de aminoácidos de Klotho y FGF23 descritas en este documento. Para determinar el porcentaje de identidad/homología de dos secuencias de aminoácidos, las secuencias se alinean con fines de comparación

45 óptimos (por ejemplo, se pueden introducir vacíos en la secuencia de aminoácidos de una proteína para una alineación óptima con la secuencia de aminoácidos de otra proteína). A continuación, se comparan los residuos de aminoácidos en las correspondientes posiciones de aminoácidos. Cuando una posición en una secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido que la posición correspondiente en la otra, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (esto es, % identidad = # de posiciones idénticas/número total de posiciones multiplicado por 100).

50

Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de fusión que comprenden: (a) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma que tienen una secuencia de aminoácido que es 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica u homóloga a una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67 o 68.

Las moléculas de ácido nucleico apropiadas para uso en los polipéptidos de fusión de la invención pueden tener una secuencia de nucleótidos Klotho o FGF23 que hibrida bajo condiciones estrictas al complemento de una molécula de ácido nucleico que codifica Klotho o FGF23, respectivamente. Como se usa en este documento, el término "hibrida bajo condiciones rigurosas" pretende describir las condiciones para la hibridación y el lavado bajo las cuales secuencias de nucleótidos al menos aproximadamente 70%, 80%, 85%, 90% o más homólogas una con la otra por lo general permanecen hibridadas entre sí. Tales condiciones rigurosas son conocidas por los expertos en el arte y se pueden encontrar en Ausubel et al. Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York (2001), 6.3.1-6.3.6. Un ejemplo específico no limitativo de condiciones de hibridación rigurosas son la hibridación en cloruro de sodio 6X/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45°C, seguido de uno o más lavados en 0.2 X SSC, SDS al 0.1% a 50-65°C.

4.2. Polipéptidos de fusión de Klotho-FGF

En algunas realizaciones de la invención, un polipéptido de fusión Klotho tiene una cadena polipéptida que tiene una primera secuencia polipéptida de un polipéptido Klotho o un fragmento activo del mismo y una segunda secuencia polipéptida que codifica FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o un fragmento activo de la misma.

La invención incluye polipéptidos de fusión que son al menos aproximadamente 95% o más homólogos a una secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO: 54-68.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 7. La secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 codifica un dominio extracelular de Klotho que carece de un péptido señal.

Las proteínas de fusión objeto de la presente invención se describen en el presente documento y se pueden preparar utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polipéptidos de fusión de la invención pueden construirse como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,194,177. El uso de polipéptidos de Klotho se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,579,850. El uso de moléculas de ácido nucleico de FGF se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,223,563.

En algunas realizaciones, una molécula de ácido nucleico que codifica el Klotho se clona por PCR y se une, en el marco, con una molécula de ácido nucleico que codifica FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma. El ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión está unido operativamente a un promotor para permitir la expresión. La molécula de ácido nucleico que codifica la fusión del polipéptido se transfecta posteriormente en una célula huésped para su expresión. La secuencia de la construcción final puede ser confirmada por secuenciación.

Cuando se preparan las proteínas de fusión de la presente invención, una molécula de ácido nucleico que codifica un subdominio extracelular de Klotho se fusionará en marco a la molécula de ácido nucleico que codifica FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma. La expresión de la molécula de ácido nucleico resultante da lugar a que el subdominio extracelular de Klotho se fusione en el extremo N en relación con el FGF polipéptido. También son posibles las fusiones en las que el subdominio extracelular de Klotho es extremo C fusionado en relación con el polipéptido FGF. Los métodos para preparar proteínas de fusión son bien conocidos en la técnica.

En otra realización, la invención comprende un FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma fusionada a un fragmento Fc modificado. Los polipéptidos de fusión de la invención, se pueden unir por métodos bien conocidos para los expertos en el arte.

Estos métodos incluyen medios químicos y recombinantes.

Los ácidos nucleicos que codifican los dominios que se van a incorporar en los polipéptidos de fusión de la invención pueden obtenerse usando técnicas rutinarias en el campo de la genética recombinante. Los textos básicos que revelan los métodos generales de uso en esta divulgación incluyen Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd ed. 2001); Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); y Current

Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994-1999). En ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de fusión Klotho de la invención, se puede usar la secuencia del ácido nucleico que codifica alfa-Klotho o beta-Klotho, representada por SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3, respectivamente.

Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los diversos componentes de la fusión [Klotho, y/o péptido FGF y/o el fragmento Fc modificado (opcional)] pueden obtenerse usando cualquiera de una variedad de métodos. Por ejemplo, la secuencia del ácido nucleico que codifica los polipéptidos puede clonarse a partir de bibliotecas de ADNc y ADN genómico por hibridación con sondas, o aislarse usando técnicas de amplificación con cebadores oligonucleotídicos. Más comúnmente, se utilizan técnicas de amplificación para amplificar y aislar las secuencias de Klotho y FGF utilizando una plantilla de ADN o ARN (véase, por ejemplo, Dieffenbach & Dveksler, PCR Primers: A Laboratory Manual (1995)). Alternativamente, los oligonucleótidos solapantes se pueden producir sintéticamente y unirse para producir uno o más de los dominios. Los ácidos nucleicos que codifican Klotho o FGF también se pueden aislar de las bibliotecas de expresión usando anticuerpos como sondas.

De acuerdo con la presente divulgación, los diversos componentes de la fusión pueden estar unidos ya sea directamente o a través de un enlazante covalente, incluyendo enlazantes de aminoácidos, tales como un enlazante de poliglicina, u otro tipo de enlazante químico, incluyendo, enlazantes de carbohidratos, ligandos lipídicos, Ligandos ácidos, ligandos poliéter, tales como PEG, etc. (Véase, por ejemplo, Hermanson, Bioconjugate techniques (1996)). Los polipéptidos que forman el polipéptido de fusión/fusión están por lo general extremos C ligados a extremos N, aunque también pueden estar ligados extremos C a extremos C, extremos N a extremos N o extremos N a extremos C. Se pueden insertar uno o más dominios polipéptidos. Uno o más dominios de polipéptido pueden insertarse en un lugar interno dentro de un polipéptido de fusión de la invención. Los polipéptidos de la proteína de fusión pueden estar en cualquier orden. Los polipéptidos de fusión se pueden producir enlazando covalentemente una cadena de aminoácidos de una secuencia de proteína, por ejemplo, un subdominio extracelular de Klotho, a una cadena de aminoácidos de otra secuencia de proteína, por ejemplo, FGF, mediante la preparación de un polinucleótido recombinante que codifica contiguamente la proteína de fusión. Las diferentes cadenas de aminoácidos en una proteína de fusión pueden unirse directamente entre sí o pueden unirse indirectamente entre sí a través de un grupo de unión química o un grupo de unión de aminoácido. El grupo de unión de aminoácidos puede tener aproximadamente 200 aminoácidos o más de longitud, o generalmente 1 a 100 aminoácidos. En algunas realizaciones, los residuos de prolina se incorporan en el enlazante para evitar la formación de elementos estructurales secundarios significativos por el enlazante. Los enlazantes a menudo pueden ser subsecuencias de aminoácidos flexibles que se sintetizan como parte de una proteína de fusión recombinante. Dichos enlazantes flexibles son conocidos por los expertos en el arte.

De acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos de la fusión puede estar unida a través de un enlazante peptídico. Ejemplos de enlazantes peptídicos son bien conocidos en la técnica y se describen en este documento. Por ejemplo, los enlazantes peptídicos generalmente incluyen varios residuos de Gly y varios Ser, tales como: (Gly₄ Ser)₃, (SEQ ID NO: 11), Gly₄ Ser polipéptido (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), Gly₂ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17) y Ala Ala (SEQ ID NO: 18). Específicamente, un enlazante peptídico para uso en una proteína de fusión de la invención puede actuar como una bisagra flexible.

La secuencia señal de Klotho o FGF23 puede excluirse antes de la incorporación de Klotho en una proteína de fusión de la invención. La secuencia señal para Klotho o FGF23 de la proteína de fusión puede incluirse, por ejemplo, el polipéptido representado por SEQ ID NO: 19. Sin embargo, tales secuencias también pueden omitirse y reemplazarse con la secuencia señal de una proteína diferente, por ejemplo, la IgG (SEQ ID NO: 9). Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán la forma madura de Klotho y FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244 o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma.

Generalmente, los intrones se excluyen de uno o ambos de las unidades estructurales restos Klotho o FGF23 antes de su incorporación en un polipéptido de fusión.

Los polipéptidos de fusión de la invención pueden incluir uno o más polímeros unidos covalentemente a una o más cadenas laterales de aminoácidos reactivas. A título de ejemplo, sin limitación, tales polímeros incluyen polietilenglicol (PEG), que se puede unir a uno o más residuos cisteína-sulfhidrilo libres, bloqueando así la formación de enlaces disulfuro y la agregación cuando la proteína se expone a condiciones oxidantes. Además, se espera que la PEGilación de los polipéptidos de fusión de la invención proporcione tales propiedades mejoradas, como la semivida, la solubilidad y la resistencia a la proteasa. Los polipéptidos de fusión de la invención pueden alternativamente ser modificados por la adición covalente de polímeros a grupos amino libres tales como la lisina epsilon o el grupo amino N-terminal. Las cisteínas específicas y las lisinas para la modificación covalente serán aquellas que no están implicadas en la unión al receptor, la unión a la heparina o en el plegamiento de proteínas adecuado. Será evidente para un experto en la técnica que los métodos para ensayar la actividad bioquímica y/o biológica de los polipéptidos de fusión se pueden emplear con el fin de determinar si la modificación de un residuo de aminoácido particular afecta la actividad de la proteína según se desee. Otras modificaciones adecuadas similares se contemplan y se conocen en la técnica.

Por "una variante o derivado funcionalmente activo de la misma" se entiende una variante o derivado que comprende una secuencia de aminoácidos más larga, más corta o alterada que el correspondiente polipéptido de tipo salvaje, conservando al mismo tiempo la actividad biológica. Por lo tanto, "una variante o derivado funcionalmente activo" de un subdominio extracelular de una proteína Klotho o un factor de crecimiento de fibroblastos comprende menos, más o una secuencia de aminoácidos alterada que un subdominio extracelular de tipo salvaje de una proteína Klotho o un factor de crecimiento de fibroblastos, pero aún conserva al menos una actividad biológica de la secuencia polipéptido de tipo salvaje. Una variante o derivado funcionalmente activo de un polipéptido descrito en este documento puede comprender también la misma secuencia de aminoácidos de un polipéptido descrito en este documento, pero varía en la modificación postraducciona (por ejemplo, pegilación, metilación y/o glicosilación) o tiene restos o elementos adicionales añadidos a ella.

Como se usa en el presente documento, se determina el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos (o de dos secuencias del ácido nucleico) usando el algoritmo de Karlin y Altschul (PNAS USA 87: 2264-2268, 1990), modificado como en Karlin y Altschul, PNAS USA 90: 5873 - 5877, 1993). Tal algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul et al. (J. Mol. Biol. 215: 403 - 410, 1990). Las búsquedas de nucleótidos BLAST se realizan con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12. Las búsquedas de proteína BLAST se realizan con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3. Para obtener la alineación gapped para fines de comparación GappedBLAST se utiliza como se describe en Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25: 3389 - 3402, 1997). Cuando se utilizan programas BLAST y GappedBLAST, se usan los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST) para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a una molécula de ácido nucleico de la invención.

Identidad o idéntico significa semejanza de secuencia de aminoácidos (o secuencia del ácido nucleico) y tiene un significado reconocido en la técnica. Las secuencias con identidad comparten aminoácidos idénticos o similares (o ácidos nucleicos). De este modo, una secuencia candidata que comparte la identidad de secuencia de aminoácidos del 85% con una secuencia de referencia requiere que, después de la alineación de la secuencia candidata con la secuencia de referencia, el 85% de los aminoácidos de la secuencia candidata son idénticos a los aminoácidos correspondientes en la secuencia de referencia, y/o constituyen cambios conservadores de aminoácidos.

Las variantes funcionalmente activas de un polipéptido descrito en este documento retienen sustancialmente la misma actividad funcional del polipéptido o fragmento original. Las variantes funcionalmente activas que ocurren de forma natural, tales como variantes alélicas y variantes de especies y variantes funcionalmente activas que no ocurren naturalmente, se incluyen en la invención y pueden producirse, por ejemplo, mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa.

Una variante o derivado funcionalmente activo difiere en aproximadamente o por lo menos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más residuos de aminoácidos de un polipéptido descrito en este documento. Cuando esta comparación requiere alineación, las secuencias están alineadas para obtener la máxima homología. El sitio de variación puede ocurrir en cualquier parte del polipéptido, siempre que la actividad sea sustancialmente similar a un polipéptido descrito en este documento.

En Bowie et al., Science, 247: 1306-1310 (1990) se proporciona orientación sobre cómo hacer variantes y derivados con sustituciones de aminoácidos fenotípicamente silenciosas, que enseña que hay dos estrategias principales para estudiar la tolerancia de una secuencia de aminoácidos a cambiar.

La primera estrategia explora la tolerancia de las sustituciones de aminoácidos por selección natural durante el proceso de evolución. Comparando secuencia de aminoácidos en diferentes especies, se pueden identificar las posiciones de aminoácidos que se han conservado entre las especies. Véase, por ejemplo, la figura 5. Estos aminoácidos conservados son probablemente importantes para la función de la proteína. Por el contrario, las posiciones de aminoácidos en las que las sustituciones han sido toleradas por selección natural indican posiciones que no son críticas para la función de la proteína. De este modo, las posiciones que toleran la sustitución de aminoácidos pueden modificarse mientras se mantiene la actividad de unión específica del polipéptido.

La segunda estrategia utiliza la ingeniería genética para introducir cambios de aminoácidos en posiciones específicas de un gen clonado para identificar las regiones críticas para la función de la proteína. Por ejemplo, puede usarse mutagénesis dirigida o mutagénesis de escaneo de alanina (la introducción de mutaciones de alanina individuales en cada resto en la molécula) (Cunningham et al., Science, 244: 1081-1085 (1989)).

Los métodos para introducir una mutación en aminoácidos de una proteína son bien conocidos para los expertos en el arte. Véase, por ejemplo, Ausubel (ed.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (1994); T. Maniatis, E. F. Fritsch and J. Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, laboratorio Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Las mutaciones también se pueden introducir usando kits comercialmente disponibles tales como "QuikChange™" Site-Directed Mutagenesis Kit" (Stratagene). La generación de un polipéptido variante o derivado funcionalmente activo a un polipéptido sustituyendo un aminoácido que no influye en la función de un polipéptido puede ser realizada por un experto en el arte.

Una variante o derivado puede tener, por ejemplo, una o más sustituciones conservadoras mientras conserva al menos una actividad biológica. Una sustitución conservadora es aquella en la que un aminoácido se sustituye por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de modo que un experto en la técnica de la química peptídica esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido permanecieran sustancialmente inalteradas. En general, los siguientes grupos de aminoácidos representan cambios conservadores: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; y (5) phe, tyr, trp, his.

4.3. Expresión de polipéptidos de fusión

Con el fin de expresar la proteína de fusión de la divulgación, las moléculas de ADN obtenidas por cualquiera de los métodos descritos en este documento o aquellas conocidas en la técnica, pueden insertarse en vectores de expresión apropiados mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un ADNc de doble hebra puede clonarse en un vector adecuado por cola homopolimérica o por unión de enzima de restricción que implica el uso de enlazantes de ADN sintéticos o por ligadura de extremos romos. Generalmente se usan ligasas de ADN para ligar las moléculas de ADN y se puede evitar la unión indeseable mediante tratamiento con fosfatasa alcalina.

Por lo tanto, la divulgación incluye vectores (por ejemplo, plásmidos recombinantes y bacteriófagos) que incluyen moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, genes o moléculas de ácido nucleico recombinantes que codifican genes) como se describe en este documento. El término "vector recombinante" incluye un vector (por ejemplo, plásmido, fago, fásmid, virus, cósmido, fosmid u otro vector de ácido nucleico purificado) que ha sido alterado, modificado o diseñado de tal manera que contenga más, menos o diferentes secuencias del ácido nucleico que las incluidas en la molécula nativa de ácido nucleico o natural de la que se derivó el vector recombinante. Por ejemplo, un vector recombinante puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una fusión de Klotho-FGF23 unido operativamente a secuencias reguladoras, por ejemplo, secuencias promotoras, secuencias terminadoras y/o sitios de unión a ribosomas artificiales (RBS), como se define en este documento. Los vectores recombinantes que permiten la expresión de los genes o ácidos nucleicos incluidos en ellos se denominan "vectores de expresión".

Para los huéspedes eucariotas, pueden emplearse diferentes secuencias reguladoras de la transcripción y de la traducción, dependiendo de la naturaleza del huésped. Pueden derivarse de fuentes virales, tales como adenovirus, virus del papiloma bovino, virus Simian o similares, donde las señales reguladoras están asociadas con un gen particular que tiene un alto nivel de expresión. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el promotor TK del virus Herpes, el promotor temprano SV40, el promotor del gen ga14 de la levadura, etc. Se pueden seleccionar señales reguladoras de la iniciación transcripcional que permitan la represión o la activación, de modo que la expresión de los genes puede ser modulada.

En algunas de las moléculas de la divulgación descritas en este documento, una o más moléculas de ADN que tienen una secuencia de nucleótidos que codifican una o más cadenas polipeptídicas de un polipéptido de fusión están unidas operativamente a una o más secuencias reguladoras, que son capaces de integrar la molécula de ADN deseada en una célula huésped. Las células que se han transformado establemente mediante el ADN introducido se pueden seleccionar, por ejemplo, introduciendo uno o más marcadores que permiten la selección de células hospedadoras que contienen el vector de expresión. Un gen marcador seleccionable puede estar enlazado directamente a una secuencia del ácido nucleico a expresar, o puede introducirse en la misma célula por cotransfección. También pueden ser necesarios elementos adicionales para la síntesis óptima de las proteínas descritas en este documento. Sería evidente para un experto en la materia los elementos adicionales a utilizar.

Los factores de importancia en la selección de un plásmido o vector viral particular incluyen, pero no se limitan a, la facilidad con la que las células receptoras que contienen el vector son reconocidas y seleccionadas de aquellas células receptoras que no contienen el vector; El número de copias del vector que se desea en un huésped particular; y si es deseable ser capaz de "lanzar" el vector entre células huésped de diferentes especies.

Una vez construido el(los) vector(es) para incluir una secuencia de ADN para la expresión, se puede introducir en una célula huésped apropiada por uno o más de una variedad de métodos apropiados que son conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, transformación, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, microinyección directa, etc.

Las células huésped pueden ser procarióticas o eucarióticas. Ejemplos de células huésped eucarióticas incluyen, por ejemplo, células de mamífero, tales como células de humano, mono, ratón y ovario de hámster chino (CHO). Tales células facilitan modificaciones postraduccionales de proteínas, incluyendo, por ejemplo, plegamiento o glicosilación correctos. Además, las células de levadura también se pueden utilizar para expresar polipéptidos de fusión de la divulgación. Al igual que la mayoría de las células de mamífero, las células de levadura también permiten modificaciones postraduccionales de proteínas, incluyendo, por ejemplo, glicosilación. Existen varias estrategias de ADN recombinante que utilizan fuertes secuencias promotoras y plásmidos de alto número de copias que pueden utilizarse para la producción de proteínas en levaduras. La maquinaria de transcripción y traducción de levaduras puede reconocer secuencias líderes en productos génicos clonados de mamífero, permitiendo de este modo la secreción de péptidos que llevan secuencias líderes (esto es, pre péptidos). Un método particular de producción de alto rendimiento de los polipéptidos de fusión de la divulgación es mediante el uso de la amplificación de

dihidrofolato reductasa (DHFR) en células CHO deficientes en DHFR, mediante el uso de niveles sucesivamente crecientes de metotrexato como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,889,803. El polipéptido obtenido puede estar en forma glicosilada.

Después de la introducción de uno o más vector(es), las células huésped se cultivan usualmente en un medio selectivo, que se selecciona para el crecimiento de células que contienen el vector. La purificación de las proteínas recombinantes puede llevarse a cabo por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica o descritos en este documento, por ejemplo, cualquier procedimiento convencional que implique extracción, precipitación, cromatografía y electroforesis. Un procedimiento de purificación adicional que puede usarse para purificar proteínas es la cromatografía de afinidad usando anticuerpos monoclonales que se unen a una proteína diana. Generalmente, las preparaciones brutas que contienen una proteína recombinante se hacen pasar a través de una columna sobre la cual se inmoviliza un anticuerpo monoclonal adecuado. La proteína generalmente se une a la columna a través del anticuerpo específico mientras las impurezas pasan. Después de lavar la columna, la proteína se eluye del gel cambiando el pH o la fuerza iónica, por ejemplo.

4.4. Ensayos para evaluar la actividad del polipéptido de fusión

Los ensayos descritos en este documento (véase el ejemplo 2) y los conocidos en la técnica se pueden utilizar para detectar la actividad de Klotho o FGF de los polipéptidos de fusión de la divulgación. Los ensayos de actividad apropiados incluyen ensayos de unión a receptores, ensayos de proliferación celular y ensayos de señalización celular. Por ejemplo, un ensayo de unión que puede usarse para determinar si un polipéptido de fusión tiene actividad de Klotho o FGF incluye, ensayar la unión de un polipéptido de fusión a un receptor de FGF. Los ensayos de unión al receptor de FGF incluyen, pero no se limitan a, ensayos tanto competitivos como no competitivos. Por ejemplo, la unión al receptor de FGF puede detectarse poniendo en contacto células que expresan un receptor de FGF con un FGF marcado (por ejemplo, marcador radioactivo) y concentraciones crecientes de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF no marcado. Los dos ligandos que compiten por unirse al mismo receptor se añaden a una mezcla de reacción que contiene la célula. Las células se lavan posteriormente y se mide el FGF marcado. Una disminución de la cantidad de FGF marcado a su receptor en presencia del polipéptido de fusión no marcado es indicativa de la unión del polipéptido de fusión de Klotho-FGF al receptor. Alternativamente, el polipéptido de fusión de Klotho-FGF puede marcarse y se detecta la unión directa del polipéptido de fusión a la célula.

La actividad de Klotho o FGF también se puede medir determinando si la fusión polipéptido induce una respuesta celular. Por ejemplo, un ensayo para detectar la actividad biológica de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF implica poner en contacto células que expresan un receptor de FGF con un polipéptido de fusión, ensayar una respuesta celular tal como, por ejemplo, proliferación celular o activación de Egr-1, En células C2C12, y comparando la respuesta celular en presencia y ausencia de la fusión polipéptido. Un aumento de la respuesta celular en presencia del complejo fusión polipéptido en relación con la ausencia indica que la fusión polipéptido tiene actividad biológica. También, un incremento en un evento de señalización aguas abajo del receptor también puede medirse como indicadores de actividad biológica (por ejemplo, fosforilación de FGFR, FRS2, ERK1/2, p70S6K, etc.).

4.5 Composiciones y tratamientos farmacéuticos

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más polipéptidos de fusión de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además una dosis farmacéuticamente eficaz de heparina. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un kit o recipiente. Dicho kit o recipiente puede ser empaquetado con instrucciones que pertenecen a la semivida *in vivo* extendida o a la vida útil *in vitro* de los polipéptidos de fusión. Opcionalmente asociado con dicho kit o contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración en humanos. Dichas composiciones se pueden utilizar en procedimientos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o un síntoma de enfermedad (por ejemplo, afección relacionada con la edad o trastorno metabólico) en un paciente, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano, administrando la composición farmacéutica al paciente.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención es desde aproximadamente 0.0001 mg/kg a 0.001 mg/kg; 0.001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal o desde aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg peso corporal. Comúnmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de fusión es desde aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 0.01 mg, aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg, o desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo. Preferiblemente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de fusión es desde aproximadamente 0.001 mg/kg a 2 mg/kg.

Las formulaciones farmacéuticas óptimas para un polipéptido de fusión pueden determinarse por uno de los expertos en el arte, dependiendo de la ruta de administración y la dosificación deseada. (Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.).

Los polipéptidos de fusión de la invención se pueden administrar como una composición farmacéutica que puede estar en forma de un sólido, líquido o gas (aerosol). Las rutas de administración típicas pueden incluir, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intraesternal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran parenteralmente. Más preferiblemente, las composiciones se administran intravenosamente. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse de manera que permitan que un polipéptido de la invención sea biodisponible tras la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un polipéptido de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Los materiales utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden ser no tóxicos en las cantidades usadas. Será evidente para los expertos en el arte que la dosificación óptima del(los) ingrediente(s) activo(s) en la composición farmacéutica dependerá de una diversidad de factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (por ejemplo, humano), la salud general del sujeto, el tipo de afección relacionada con la edad o el trastorno metabólico del sujeto que necesita tratamiento, el uso de la composición como parte de un régimen de múltiples fármacos, la forma particular del polipéptido de la invención, la forma de administración y la composición empleada.

El portador farmacéuticamente aceptable o vehículo puede ser en partículas, por lo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El o los portadores pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. Además, el o los vehículos pueden ser gaseosos, con el fin de proporcionar una composición de aerosol útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un polipéptido de la invención. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de ajonjolí y similares. Los portadores pueden ser solución salina, goma arábica, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. El agua es un portador particular cuando el polipéptido de la invención se administra intravenosamente. También se pueden emplear disoluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos apropiados incluyen también excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propileno, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores de pH.

La composición puede estar destinada a la administración oral y, en caso afirmativo, la composición está preferiblemente en forma sólida o líquida, en la que se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y gel dentro de las formas consideradas en este documento como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición puede formularse en polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Dicha composición sólida por lo general contiene uno o más diluyentes inertes. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como etilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja, y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol, ciclodextrina o un aceite graso.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para administración oral o para administración por inyección. Cuando está destinado a la administración oral, una composición puede contener uno o más de un agente edulcorante, conservantes, colorante y potenciador del sabor. En una composición para administración por inyección, también se pueden incluir uno o más de un surfactante, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, reguladores, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir también uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o

metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; soluciones reguladoras tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Una composición parenteral puede encerrarse en una ampolla, una jeringuilla desechable o un vial de dosis múltiples hecho de vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante específico particular. Preferiblemente, una composición inyectable es estéril.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención de tal manera que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones farmacéuticas pueden contener la cantidad eficaz conocida de los compuestos tal como se prescriben actualmente para sus trastornos respectivos.

La ruta de administración del polipéptido de la invención utilizada en los regímenes profilácticos y/o terapéuticos que serán eficaces en la prevención, tratamiento y/o manejo de una afección relacionada con la edad o desorden metabólico puede basarse en las rutas de administración actualmente prescritas para otros agentes terapéuticos conocidos en la técnica. Los polipéptidos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de suministro, por ejemplo, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden ser útiles para administrar un polipéptido de la invención. Se pueden administrar más de un polipéptido de la invención a un sujeto. Los métodos de administración pueden incluir, pero no se limitan a, administración oral y administración parenteral; la administración parenteral incluye, pero no limitado a vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o por vía tópica a las orejas, nariz, ojos o piel.

Los polipéptidos de la invención se pueden administrar por vía parenteral. Específicamente, los polipéptidos de la invención se pueden administrar por vía intravenosa.

La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante, o mediante la perfusión en un fluorocarbono o surfactante pulmonar sintético. Los polipéptidos de la invención también se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos.

Los polipéptidos de la invención se pueden administrar en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, se puede usar una bomba (véase CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery 1980, 88: 507; Saudek et al., N. Engl. J. Med. 1989, 321: 574). Los materiales poliméricos también se pueden usar para la liberación controlada de los polipéptidos de la invención (ver Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, FL, 1974; Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York, 1984; Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 1983, 23, 61; véase también Levy et al., Science 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). Específicamente, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad del objetivo de los polipéptidos de la invención, por ejemplo, el cerebro, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, 1984, pp. 115-138). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada discutidos en la revisión de Langer (Science 1990, 249, 1527-1533).

Los materiales poliméricos utilizados para conseguir la liberación controlada o sostenida de los polipéptidos de la invención se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5,679,377; Patente de los Estados Unidos No. 5,916,597; Patente de los Estados Unidos No. 5,912,015; Patente de los Estados Unidos No. 5,989,463; Patente de los Estados Unidos No. 5,128,326; Publicación PCT No. WO 99/15154; y Publicación PCT No. WO 99/20253. Ejemplos de polímeros usados en formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli (metacrilato de 2-hidroxietilo), poli (metacrilato de metilo), poli (ácido acrílico), poli (etileno-co-acetato de vinilo) poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli (N-vinilpirrolidona), poli (alcohol vinílico), poliacrilamida, poli (etilenglicol), polilactidos (PLA), poli (lactida-co-glicólidos) (PLGA) y Poliortoésteres. Preferiblemente, el polímero usado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas lixiviables, estable al almacenamiento, estéril y biodegradable.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención es desde aproximadamente 0.0001 mg/kg a 0.001 mg/kg; 0.001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal o desde aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg peso corporal.

Un régimen profiláctico y/o terapéutico implica administrar a un paciente una o más dosis de una cantidad eficaz de un polipéptido de la invención, en donde la dosis de una cantidad eficaz alcanza un nivel en plasma de al menos 0.01 µg/mL a al menos 400 µg/mL del polipéptido de la invención.

Un régimen profiláctico y/o terapéutico puede implicar la administración a un paciente de una pluralidad de dosis de una cantidad eficaz de un polipéptido de la invención, en donde la pluralidad de dosis mantiene un nivel de plasma de al menos 0.01 µg/mL a 400 µg/mL del polipéptido de la invención. El régimen profiláctico y/o terapéutico se puede

administrar durante al menos 1 día, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses o 9 meses.

El régimen profiláctico y/o terapéutico puede implicar la administración de un polipéptido de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las dosis recomendadas de uno o más terapéuticas actualmente utilizadas para la prevención, tratamiento y/o manejo de una afección relacionada con la edad o trastorno metabólico puede obtenerse a partir de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, Hardman *et al.*, eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference (60th ed., 2006). La invención además incluye las proteínas de fusión o la composición farmacéutica de la invención para uso en terapia o como medicamento para el tratamiento de un trastorno patológico en el que es deseable la actividad agonística de la proteína Klotho y el FGF, incluyendo, pero no limitándose a afección relacionada con la edad o trastornos metabólicos. La invención incluye proteínas de fusión inventivas o composición farmacéutica para uso en terapia o como medicamento para tratar o prevenir una afección relacionada con la edad en un individuo. Las afecciones relacionadas con la edad incluyen sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, hipertensión arterial, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad. La invención también se refiere a proteínas de fusión de la invención o una composición farmacéutica para uso en terapia o como medicamento para tratar o prevenir el trastorno metabólico en un individuo. La invención también proporciona proteínas de fusión inventivas o composición farmacéutica para uso en terapia o como medicamento para tratar o prevenir la hiperfosfatemia o calcinosis en un individuo. La invención también se refiere a proteínas de fusión inventivas o composición farmacéutica para uso en terapia o como medicamento para tratar o prevenir la enfermedad renal crónica o la insuficiencia renal crónica en un individuo. La invención también incluye proteínas de fusión de la invención o composición farmacéutica para uso en terapia o como medicamento para tratar o prevenir el cáncer en un individuo. Las composiciones de polipéptido de fusión se pueden administrar según cualquier método de administración conocido por los expertos en el arte y descrito en este documento. Los métodos específicos de administración específicos incluyen subcutánea o intravenosa. En este documento se describen otros modos de administración eficaces.

4.6. Tratamientos y ensayos para evaluar la eficacia

Ambos FGF23 o Klotho en ratones con deficiencia genética muestran una variedad de fenotipos similares, incluyendo baja actividad física, retardo del crecimiento, desgaste muscular, atrofia de la piel, aterosclerosis, períodos de vida cortos, etc. (Véase Razzaque and Lanske, J. of Endocrinology, 194:1-10(2007).

En particular, los polipéptidos de fusión de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el envejecimiento, incluyendo el desgaste muscular. Sin estar ligado a la teoría, la capacidad de Klotho y FGF23 para controlar la homeostasis mineral (por ejemplo, fosfato y calcio) y vitamina D puede ser el medio por el cual estas proteínas modulan el envejecimiento y la atrofia muscular.

Se ha demostrado que Beta-Klotho y FGF19 controlan la homeostasis de los ácidos biliares mediante la regulación del colesterol 7- α -hidroxilasa (CYP7A1). Un ejemplo no limitante de trastorno de la homeostasis biliar es la colestasis. Se ha demostrado que el beta-Klotho y el FGF21 inducen la lipólisis en los adipocitos y, por tanto, reducen el almacenamiento de grasa y aumentan la captación de glucosa. Ejemplos no limitativos de trastornos de lipólisis/almacenamiento de grasa son obesidad y enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas.

Basándose al menos en parte en el hallazgo de que FGF23 es capaz de estimular la excreción de fosfato en la orina y por lo tanto reducir los niveles de fosfato en el suero, los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la divulgación se pueden utilizar para tratar o prevenir la hiperfosfatemia o calcinosis en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que una mutación homocigótica errónea en Klotho que resulta en una deficiencia en Klotho en un paciente puede causar calcinosis tumoral severa y calcificación de arteria (Ichikawa *et al.*, J. Clin. Invest. 117:2684-2691 (2007).

Se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el riñón de los pacientes con insuficiencia renal crónica, comparada con la de los riñones no afectados (Koh *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comn. 280:1015-1020 (2001)).

Se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el tejido del cáncer de mama, en comparación con el tejido normal del cáncer de mama (Wolf *et al.*, Oncogene (2008) advance online publication).

Los métodos para evaluar la eficacia y/o la determinación de la dosis eficaz de un polipéptido de fusión de Klotho en un trastorno relacionado con la edad o trastorno metabólico incluyen ensayos basados en organismos, por ejemplo, utilizando un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, primate o algún otro no-humano), u otro animal (por ejemplo, Xenopus, pez cebra, o un invertebrado tal como una mosca o un nematodo). La fusión de polipéptido Klotho se puede administrar al organismo una vez o como un régimen (regular o irregular). A continuación, se mide un parámetro del organismo, por ejemplo, un parámetro asociado a la edad. Los polipéptidos de fusión de Klotho que

son de interés dan como resultado un cambio en el parámetro relativo a una referencia, por ejemplo, un parámetro de un organismo de control. También se pueden evaluar otros parámetros (por ejemplo, relacionados con toxicidad, eliminación y farmacocinética).

El polipéptido de fusión de Klotho puede evaluarse utilizando un animal que tiene un trastorno particular, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento, por ejemplo, un trastorno relacionado con la edad, un trastorno metabólico. Estos trastornos también pueden proporcionar un sistema sensibilizado en el que se pueden observar los efectos del polipéptido en la fisiología. Los trastornos de ejemplo incluyen: denervación, atrofia de desuso; Trastornos metabólicos (p. Ej., trastorno de animales obesos y/o diabéticos tales como ratón db/db y ratón ob/ob); isquemia cerebral, hepática; Modelos cisplatino/taxol/vincristina; trasplantes de varios tejidos (xenografía); modelos óseos transgénicos; síndromes de dolor (incluyen trastornos inflamatorios y neuropáticos); modelos de estrés paraquat, genotóxico y de estrés oxidativo; y los modelos de tumor I.

Para medir un trastorno relacionado con la edad, el modelo animal puede ser un animal que tiene un fenotipo alterado cuando está restringido calóricamente. Por ejemplo, las ratas F344 proporcionan un sistema de ensayo útil para evaluar un polipéptido de fusión Klotho. Cuando están restringidas calóricamente, las ratas F344 tienen una incidencia de 0 a 10% de nefropatía. Sin embargo, cuando se alimentan *ad libitum*, tienen una incidencia del 60 al 100% de nefropatía.

Para evaluar un polipéptido de fusión Klotho, se administra al animal (por ejemplo, una rata F344 u otro animal adecuado) y se mide un parámetro del animal, por ejemplo, después de un período de tiempo. El animal puede ser alimentado *ad libitum* o normalmente (por ejemplo, no bajo restricción calórica, aunque algunos parámetros pueden evaluarse bajo tales condiciones). Por lo general, se utiliza una cohorte de tales animales para el ensayo. Generalmente, un polipéptido de prueba puede indicarse como alterando favorablemente la regulación de la vida útil en el animal si el polipéptido de prueba afecta al parámetro en la dirección del fenotipo de un animal similar sujeto a restricción calórica. Tales polipéptidos de prueba pueden causar al menos algunos de los efectos reguladores de la duración de la vida de la restricción calórica, por ejemplo, un subconjunto de tales efectos, sin tener que privar al organismo de la ingesta calórica.

El parámetro a ensayar puede ser un parámetro asociado a la edad o asociado a la enfermedad, por ejemplo, un síntoma del trastorno asociado con el modelo animal. Por ejemplo, el polipéptido de ensayo puede administrarse a una rata SH, y se monitoriza la presión sanguínea. Un polipéptido de prueba que se indica favorablemente puede provocar una mejoría del síntoma con respecto a un animal de referencia similar no tratado con el polipéptido. Otros parámetros relevantes para un trastorno o para el envejecimiento pueden incluir: niveles de antioxidantes (por ejemplo, niveles o actividad de las enzimas antioxidantes), resistencia al estrés (por ejemplo, resistencia al paraquat), temperatura corporal central, niveles de glucosa, niveles de insulina, niveles de hormona estimulante tiroidea, niveles de prolactina, y niveles de hormona leutinizante.

Para medir la efectividad de los polipéptidos de la invención para tratar un trastorno relacionado con la edad, puede usarse un animal que tiene una expresión reducida de Klotho, por ejemplo, ratón con un Klotho mutante; véase Kuroo, et al. Nature, 390; 45 (1997) y U.S. Pub. No. 2003/0119910. Por ejemplo, se administra la prueba polipéptido al ratón mutante y se monitorizan los parámetros relacionados con la edad. Un polipéptido de prueba que se indica favorablemente puede provocar una mejoría del síntoma con respecto a un animal de referencia similar no tratado con el polipéptido. Un parámetro relevante para un trastorno metabólico o para el envejecimiento puede evaluarse mediante la medición del peso corporal, el examen de la adquisición de capacidad reproductora, la medición del nivel de azúcar en sangre, la observación de la vida, la observación de la piel, y similares. La evaluación también se puede realizar midiendo el peso del timo, observando el tamaño de los nódulos calcificados formados en la superficie interna de las cavidades torácicas y similares. Además, la determinación cuantitativa de ARNm para el gen Klotho o la proteína Klotho también es útil para la evaluación.

Todavía otros modelos in vivo y ensayos de organismo incluyen la evaluación de un animal para un parámetro metabólico, por ejemplo, un parámetro relevante para un trastorno de insulina, diabetes de tipo II. Ejemplos de parámetros metabólicos incluyen: concentración de glucosa, concentración de insulina y sensibilidad a la insulina.

Otro ejemplo de sistema presenta tumores, por ejemplo, en un modelo animal. Los tumores pueden ser espontáneos o inducidos. Por ejemplo, los tumores se pueden desarrollar a partir de células que tienen una variedad de constituciones genéticas, por ejemplo, pueden ser p53+ o p53-. También es posible utilizar organismos con un trastorno autoinmune, por ejemplo, un ratón NZB, que está predispuesto a SLE. Para evaluar las características de la enfermedad ósea, es posible, por ejemplo, utilizar un animal que tiene una ovariectomía como modelo, por ejemplo, para la osteoporosis. De manera similar, para la enfermedad de las articulaciones, el modelo puede estar basado en artritis adyuvante (por ejemplo, los ratones pueden inmunizarse con proteoglicanos de cartílago, proteínas de grupo de alta movilidad, material de pared de células estreptocócicas o colágenos); Para enfermedad renal, se pueden usar ratones kd/kd. Modelos animales de cognición, particularmente el aprendizaje y la memoria también están disponibles. Modelos animales de diabetes y sus complicaciones también están disponibles, por ejemplo, el modelo de estreptozotocina. Los modelos caninos se pueden utilizar, por ejemplo, para evaluar el accidente cerebrovascular y la isquemia.

- Al evaluar si una prueba de polipéptido es capaz de alterar la regulación de la duración de la vida, una serie de parámetros asociados a la edad o biomarcadores pueden ser monitoreados o evaluados. Ejemplo de parámetros asociados a la edad incluyen: (i) vida útil de la célula o el organismo; (ii) presencia o abundancia de un transcrito genético o producto génico en la célula u organismo que tiene un patrón de expresión dependiente de la edad biológica; (iii) resistencia de la célula u organismo al estrés; iv) uno o más parámetros metabólicos de la célula o del organismo (por ejemplo, los parámetros incluyen los niveles circulantes de insulina, los niveles de glucosa en sangre, el contenido de grasa, la temperatura corporal central y demás); (v) capacidad proliferativa de la célula o un conjunto de células presentes en el organismo; y (vi) apariencia física o comportamiento de la célula u organismo.
- El término "esperanza de semivida" se refiere al promedio de la edad de muerte de una cohorte de organismos. En algunos casos, la "esperanza de semivida" se mide utilizando una cohorte de organismos genéticamente idénticos bajo condiciones ambientales controladas. Se descartan las muertes por accidente. Cuando la duración semivida no puede determinarse (por ejemplo, para seres humanos) en condiciones ambientales controladas, puede utilizarse información estadística fiable (por ejemplo, de tablas actuariales) para una población suficientemente grande como la duración semivida.
- La caracterización de las diferencias moleculares entre dos organismos tales, por ejemplo, un organismo de referencia y un organismo tratado con un polipéptido de fusión Klotho puede revelar una diferencia en el estado fisiológico de los organismos. El organismo de referencia y el organismo tratado tienen por lo general la misma edad cronológica. El término "edad cronológica" como se utiliza en este documento se refiere al tiempo transcurrido desde un evento preseleccionado, tal como la concepción, una etapa embrionológica o fetal definida, o, más preferiblemente, el nacimiento. Se puede usar una variedad de criterios para determinar si los organismos tienen la misma edad cronológica para el análisis comparativo. Por lo general, el grado de precisión requerido es una función de la semivida de un organismo de tipo salvaje. Por ejemplo, para el nematodo *C. elegans*, para el cual la cepa de laboratorio de tipo salvaje N2 vive un promedio de aproximadamente 16 días en algunas condiciones controladas, los organismos de la misma edad pueden haber vivido durante el mismo número de días. Para los ratones, un organismo de la misma edad puede haber vivido durante el mismo número de semanas o meses; Para primates o seres humanos, el mismo número de años (o dentro de 2, 3 o 5 años); Etcétera. En general, los organismos de la misma edad cronológica pueden haber vivido durante un período de tiempo dentro de los 15, 10, 5, 3, 2 o 1% de la semivida de un organismo de tipo salvaje de esa especie. Preferentemente, los organismos son organismos adultos, por ejemplo, los organismos han vivido durante al menos una cantidad de tiempo en la que el organismo de tipo salvaje medio ha madurado hasta una edad en la que es capaz de reproducirse.
- El ensayo de detección de organismos puede realizarse antes de que los organismos exhiban características físicas manifiestas del envejecimiento. Por ejemplo, los organismos pueden ser adultos que han vivido sólo 10, 30, 40, 50, 60, o 70% de la semivida de un organismo de tipo salvaje de la misma especie. Se han reportado cambios asociados con la edad en el metabolismo, competencia inmune y estructura cromosómica. Cualquiera de estos cambios se puede evaluar, ya sea en un sujeto de prueba (por ejemplo, para un ensayo basado en un organismo), o para un paciente (por ejemplo, antes, durante o después del tratamiento con un terapéutico descrito en el presente documento).
- También se puede evaluar un marcador asociado con restricción calórica en un organismo sujeto de un ensayo de detección (o un sujeto tratado). Aunque estos marcadores pueden no estar asociados con la edad, pueden ser indicativos de un estado fisiológico que se altera cuando se modula la vía de Klotho. El marcador puede ser un ARNm o una proteína cuya abundancia cambia en animales con restricción calórica. WO01/12851 y la Patente de los Estados Unidos No. 6,406,853 describen marcadores de ejemplo. Los modelos celulares derivados de células de un animal descritos en este documento o análogos a un modelo animal en este documento descrito se pueden utilizar para un ensayo basado en células.
- Los modelos para evaluar el efecto de un polipéptido de prueba sobre la atrofia muscular incluyen: 1) la pérdida de masa del músculo gastrocnemio medial de la rata que resulta de la desnervación, por ejemplo, cortando el nervio ciático derecho a mitad del muslo; 2) la pérdida de masa del músculo gastrocnemio medial de la rata resultante de la inmovilización, por ejemplo, mediante la fijación de la articulación derecha del tobillo a 90 grados de flexión; 3) pérdida de masa del músculo gastrocnemio medial de la rata resultante de la suspensión de la extremidad posterior; (Véase, por ejemplo, US 2003-0129686); 4) atrofia del músculo esquelético resultante del tratamiento con la citocina caquética, interleucina-1 (IL-1) (R. N. Cooney, S. R. Kimball, T. C. Vary, Shock 7, 1-16 (1997)); y 5) atrofia del músculo esquelético resultante del tratamiento con el glucocorticoide, dexametasona (A. L. Goldberg, J. Biol. Chem. 244, 3223-9 (1969).)
- Ejemplos de modelos animales para AMD incluyen: modelo de ratón inducido por láser que simula la degeneración macular exudativa (húmeda) Bora et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 100:2679-84 (2003); un ratón transgénico que expresa una forma mutada de catepsina D que da como resultado características asociadas con la forma de AMR de "atrofia geográfica" (Rakoczy et al., Am. J. Pathol., 161:1515-24 (2002)); y un ratón transgénico que expresa VEGF en el epitelio pigmentario de la retina dando como resultado CNV. Schwesinger et al., Am. J. Pathol. 158:1161-72 (2001).

- 5 Ejemplos de modelos animales de la enfermedad de Parkinson incluyen primates descritos con Parkinson por tratamiento con la neurotoxina dopaminérgica 1-etil-4 fenil 1, 2, 3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (véase, por ejemplo, la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20030055231 y Wichmann et al., Ann. NY Acad. Sci., 991: 199-213 (2003), ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina (por ejemplo, Lab. Anim. Sci., 49: 363-71 (1999)) y modelos de invertebrados transgénicos (por ejemplo, Lakso et al., J. Neurochem. 86:165-72 (2003) y Link, Mech. Ageing Dev., 122:1639-49 (2001)).
- 10 Ejemplos de modelos moleculares de diabetes tipo II incluyen: un ratón transgénico que tiene Nkx-2.2 defectuoso o Nkx-6.1; (Patente de los Estados Unidos No. 6,127,598); rata Zucker Diabéticos Fatty fa/fa (ZDF). (Patente de los Estados Unidos No. 6,569,832); y monos Rhesus, que desarrollan espontáneamente obesidad y posteriormente progresan frecuentemente a diabetes tipo 2 abierta (Hotta et al., Diabetes, 50: 1126-33 (2001), y un ratón transgénico con un receptor IGF-I negativo dominante (KR- IGF - IR) que tiene resistencia a la insulina similar a la diabetes tipo 2.
- 15 Ejemplos de modelos animales y celulares para neuropatía incluyen: neuropatía sensorial-motora inducida por vincristina en ratones (Patente de los Estados Unidos No. 5,420,112) o conejos (Ogawa et al., Neurotoxicology, 21: 501-11 (2000)); Una rata diabética por estreptozotocina (STZ) para el estudio de la neuropatía autonómica (Schmidt et al., Am. J. Pathol., 163: 21-8 (2003)); y un ratón con neuropatía motora progresiva (pmn) (Martin et al., Genomics, 75: 9 - 16 (2001)).
- 20 Ejemplos de modelos animales de hiperfosfatemia o calcinosis tumoral incluyen ratones con modificación genética Klotho y ratones con modificación genética FGF23 (Yoshida et al., Endocrinology 143: 683-689 (2002)).
- 25 Ejemplos de modelos animales de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica incluyen ratones COL4A3+/- (Beirowski et al., J. Am. Soc. Nephrol. 17:1986-1994 (2006)).
- 30 Ejemplos de modelos animales de cáncer incluyen el trasplante o la implantación de células o tejido de cáncer en ratones desnudos, como se conoce en la técnica (Giovannella et al., Adv. Cancer Res. 44: 69-120 (1985)). Por ejemplo, modelos animales de cáncer de mama incluyen ratones desnudos trasplantados o implantados con células o tejidos de cáncer de mama (por ejemplo, Yue et al., Cancer Res. 54:5092-5095 (1994); Glinsky et al., Cancer Res. 56:5319-5324 (1996); Visonneau Am. J. Path. 152:1299-1311 (1998)).
- Las composiciones se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, un sujeto adulto, particularmente un sujeto adulto sano o un sujeto que tiene una enfermedad relacionada con la edad. En este último caso, el método puede incluir la evaluación de un sujeto, por ejemplo, para caracterizar un síntoma de una enfermedad relacionada con la edad u otro marcador de enfermedad, e identificar así un sujeto que tiene una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, Alzheimer o una enfermedad relacionada con la edad o estar predispuestos a tal enfermedad.
- Atrofia del músculo esquelético
- 35 La atrofia muscular incluye numerosas enfermedades neuromusculares, metabólicas, inmunológicas y neurológicas, así como el hambre, la deficiencia nutricional, el estrés metabólico, la diabetes, el envejecimiento, la distrofia muscular o la miopatía. La atrofia muscular se produce durante el proceso de envejecimiento. La atrofia muscular también es el resultado de la reducción del uso o el desuso del músculo. Los síntomas incluyen una disminución en la masa del tejido muscular esquelético. En los machos humanos, la masa muscular disminuye en un tercio entre las edades de 50 y 80. Algunas características moleculares de la atrofia muscular incluyen la regulación positiva de ubiquitina ligasas y la pérdida de proteínas miofibrilares (Furuno et al., J. Biol. Chem., 265:8550-8557, 1990). La descomposición de estas proteínas puede ser seguida, por ejemplo, midiendo la producción de 3-metil-histidina, que es un constituyente específico de la actina y en ciertos músculos de la miosina (Goodman, Biochem. J. 241:121-12, 1987 and Lowell, et al., Metabolism, 35:1121-112, 1986; Stein and Schluter, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272: E688-E696, 1997). La liberación de creatina quinasa (marcador de daño celular) (Jackson, et al., Neurology, 41: 101, 104, 1991) también puede ser indicativa.
- 40
- 45 Diabetes no insulino-dependiente
- Non-insulin-dependent Diabetes
- 50 La diabetes no insulino-dependiente también se conoce como diabetes de "inicio adulto" y diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 también incluye "no obesos tipo 2" y "obesos tipo 2." La diabetes tipo II se puede caracterizar por: (1) reducción de la secreción de insulina pancreática-islole de insulina de manera que se producen cantidades de insulina inferiores a las necesarias para mantener los niveles de glucosa en sangre en equilibrio y/o (2) "resistencia a la insulina" donde el cuerpo no responde normalmente a la insulina. (Patente de los Estados Unidos No. 5,266,561 y Patente de los Estados Unidos No. 6,518,069). Por ejemplo, los niveles de insulina estimulados con glucosa por lo general no se elevan por encima de 4,0 nmol/l. (Patente de los Estados Unidos No. 5,266,561). Los ejemplos de síntomas de la diabetes de tipo II incluyen: hiperglucemia mientras ayuna (Patente de los Estados Unidos No.

5,266,561); fatiga; sed excesiva; micción frecuente; visión borrosa; y un aumento de la tasa de infecciones. Las indicaciones moleculares de la diabetes tipo II incluyen la deposición de amiloide de islote en los páncreas.

Neuropatía

5 La neuropatía puede incluir una disfunción central y/o nerviosa periférica causada por una enfermedad sistémica, una condición hereditaria o un agente tóxico que afecte a los nervios motores, sensoriales, sensorimotores o autónomos. (Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20030013771). Los síntomas pueden variar dependiendo de la causa del daño del nervio y de los tipos particulares de nervios afectados. Por ejemplo, los síntomas de neuropatía motora incluyen torpeza en la realización de tareas físicas o como debilidad muscular, agotamiento después de un esfuerzo menor, dificultad para pararse o caminar y atenuación o ausencia de un reflejo neuromuscular. (Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20030013771), los síntomas de neuropatía autonómica incluyen estreñimiento, irregularidades cardíacas y atenuación del reflejo postural hipotensivo. (Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20030013771), los síntomas de neuropatía sensorial incluyen dolor y entumecimiento; hormigueo en las manos, piernas o pies; y sensibilidad extrema al tacto, y los síntomas de la retinopatía incluyen visión borrosa, pérdida repentina de la visión, puntos negros, y luces que destellan.

Enfermedad de Alzheimer

20 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa compleja que resulta en la pérdida irreversible de neuronas. Proporciona sólo un ejemplo de una enfermedad neurodegenerativa que también es una afección relacionada con la edad. Las características clínicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen el deterioro progresivo de la memoria, el juicio, la orientación al entorno físico y el lenguaje. Las características neuropatológicas de AD incluyen pérdida neuronal específica de la región, placas amiloides y enredos neurofibrilares. Las placas amiloides son placas extracelulares que contienen el péptido amiloide (también conocido como Ap o Ap42), que es un producto de escisión de la proteína precursora 8-amiloide (también conocida como APP). Los enredos neurofibrilares son agregados intracelulares insolubles compuestos de filamentos de la proteína anormalmente hiperfosforilada asociada a microtúbulos, placas tensas de Amiloide y enredos neurofibrilares pueden contribuir a eventos secundarios que conducen a pérdida neuronal por apoptosis (Clark and Karlawish, Ann. Intern. Med. 138(5):400-410 (2003). Por ejemplo, el p-amiloide induce la apoptosis dependiente de caspasa-2 en neuronas cultivadas (Troy et al., J. Neurosci., 20 (4): 1386-1392.) La deposición de placas in vivo puede desencadenar la apoptosis de las neuronas proximales de una manera similar.

30 Se puede usar una variedad de criterios, incluyendo criterios genéticos, bioquímicos, fisiológicos y cognitivos, para evaluar la AD en un sujeto. Los médicos conocen los síntomas y el diagnóstico de la AD. A continuación, se presentan algunos ejemplos de síntomas y marcadores de AD. La información acerca de estas indicaciones y otras indicaciones que se sabe están asociadas con la AD se puede utilizar como un "parámetro relacionado con AD". Un parámetro relacionado con AD puede incluir información cualitativa o cuantitativa. Un ejemplo de información cuantitativa es un valor numérico de una o más dimensiones, por ejemplo, una concentración de una proteína o un mapa tomográfico. La información cualitativa puede incluir una evaluación, por ejemplo, los comentarios de un médico o un binario ("sí"/"no") y así sucesivamente. Un parámetro relacionado con AD incluye información que indica que el sujeto no ha sido diagnosticado con AD o no tiene una indicación particular de AD, por ejemplo, un resultado de prueba cognitiva que no es típico de AD o un polimorfismo genético de APOE no asociado con AD.

40 El deterioro cognitivo progresivo es un sello distintivo de la AD. Este deterioro puede presentarse como una disminución en la memoria, el juicio, la toma de decisiones, la orientación al entorno físico y el lenguaje (Nussbaum and Ellis, New Eng. J. Med. 348 (14): 1356 35 1364 (2003)). La exclusión de otras formas de demencia puede ayudar a hacer un diagnóstico de la AD. La muerte neuronal conduce a una atrofia cerebral progresiva en pacientes con AD. Se pueden usar técnicas de formación de imágenes (por ejemplo, imágenes por resonancia magnética o tomografía computarizada) para detectar lesiones asociadas con AD en la atrofia cerebral y/o cerebral.

Los pacientes con AD pueden presentar anomalías bioquímicas que resultan de la patología de la enfermedad. Por ejemplo, los niveles de proteína bronceada en el líquido cefalorraquídeo están elevados en pacientes con AD (Andreasen, N. et al. Arch Neurol. 58:349-350 (2001)).

50 Los niveles de péptido amiloide beta 42 (A, B42) pueden reducirse en el LCR de pacientes con AD. Los niveles de Ap42 pueden aumentarse en el plasma de pacientes con AD (Ertekein-Taner, N., et al. Science 290:2303 2304 (2000)). Las técnicas para detectar anomalías bioquímicas en una muestra de un sujeto incluyen métodos celulares, inmunológicos y otros métodos biológicos conocidos en la técnica. Para una orientación general, véase, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook & Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (2001), Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, N.Y. (1989), (Harrow, E. and Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), y sus ediciones actualizadas.

Por ejemplo, se pueden utilizar anticuerpos, otras inmunoglobulinas y otros ligandos de unión específicos para detectar una biomolécula, por ejemplo, una proteína u otro antígeno asociado con AD. Por ejemplo, se pueden usar uno o más anticuerpos específicos para sondear una muestra. Son posibles diversos formatos, por ejemplo, ELISA, ensayos basados en fluorescencia, transferencias de Western y conjuntos de proteínas. Métodos de producción de matrices de polipéptidos se describen en la técnica, por ejemplo, en De Wildt et al. (2000). *Nature Biotech.* 18, 989-994; Lucking et al. (1999). *Anal. Biochem.* 270, 103-111; Ge, H. (2000). *Nucleic Acids Res.* 28, e3, IVII; MacBeath, G., and Schreiber, S.L. (2000). *Science* 289, 1760 to 1 763; y WO 99/5 1 773A1.

En un ensayo, se utiliza un modelo animal no humano de AD (por ejemplo, un modelo ratón), por ejemplo, para evaluar un polipéptido o un régimen terapéutico. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,509,515 describe uno de tales animales modelo que naturalmente puede ser utilizado con ensayos de aprendizaje y memoria. El animal expresa una secuencia de proteína precursora amiloide (APP) a un nivel en tejidos cerebrales de tal manera que el animal desarrolla un trastorno necrológico progresivo en un corto período de tiempo desde el nacimiento, generalmente dentro de un año desde el nacimiento, preferiblemente dentro de 2 a 6 meses, desde nacimiento. La secuencia de la proteína APP se introduce en el animal, o en un antepasado del animal, en una etapa embrionaria, preferiblemente en una etapa celular, u ovocito fecundado, y generalmente no más tarde de aproximadamente la etapa de 8 células. El cigoto o embrión se desarrolla a término en una hembra pseudoembarazada. Los genes de la proteína precursora amiloide se introducen en un embrión animal de modo que se incorporen cromosómicamente en un estado que da como resultado una expresión súper endógena de la proteína precursora amiloide y el desarrollo de una enfermedad necrológica progresiva en las áreas cortico-límbicas del cerebro. Áreas del cerebro son prominentemente afectadas en estados de enfermedad necrológica progresiva como la AD. La gliosis y manifestaciones clínicas en animales transgénicos afectados modelan la enfermedad necrológica. Los aspectos progresivos de la enfermedad neurológica se caracterizan por la disminución del comportamiento exploratorio y/o locomotor y la disminución de la absorción/utilización de desoxiglucosa y la gliosis hipertrófica en las regiones cortico-límbicas del cerebro. Además, los cambios que se observan son similares a los que se observan en algunos animales envejecidos. Otros modelos animales también se describen en US 5,387,742; 5,877,399; 6,358,752; y 6, 187,992.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson incluye neurodegeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra resultando en la degeneración del sistema de dopamina nigroestriatal que regula la función motora. Esta patología, a su vez, conduce a disfunciones motrices (véase, por ejemplo, Lotharius et al., *Nat. Rev. Neurosci.*, 3:932-42 (2002)). Ejemplos de síntomas motores incluyen: acinesia, postura encorvada, dificultad de andar, inestabilidad postural, catalepsia, rigidez muscular y temblor. Ejemplos de síntomas no motores incluyen: depresión, falta de motivación, pasividad, demencia y disfunción gastrointestinal (véase, por ejemplo, Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991:1-14 (2003) y Pfeiffer, *Lancet Neurol.*, 2:107-16 (2003)). El Parkinson se ha observado en el 0.5 al 1 por ciento de las personas de 65 a 69 años de edad y del 1 al 3 por ciento entre las personas de 80 años de edad y mayores. (Véase, por ejemplo, Nussbaum et al., *N. Engl. J. Med.*, 348:1356-64 (2003)). Los marcadores moleculares de la enfermedad de Parkinson incluyen la reducción de L aminoácido descarboxilasa aromático (AADC) (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos. No. 20020172664); y pérdida de contenido de dopamina en las neuronas nigroestriales (véase, por ejemplo, Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991:1-14 (2003) y Lotharius et al., *Nat. Rev. Neurosci.*, 3:932-42 (2002)). En algunos casos familiares, la EP está ligada a mutaciones en genes únicos que codifican la alfa-sinucleína y la parkina (una proteína E3 ubiquitina ligasa). (Por ejemplo, Riess et al., *J. Neurol.* 250 Suppl. 1: I3 10 (2003) y Nussbaum et al., *N. Engl. J. Med.*, 348: 1356-64 (2003)). Una mutación de aminoácido en una neurona específica C-terminal gen ubiquitin hidrolasa también se asocia con el Parkinson. (Por ejemplo, Nussbaum et al., *N. Engl. J. Med.*, 348:1356-64 (2003))

Enfermedad de Huntington

Los métodos para evaluar la eficacia y/o determinar la dosis eficaz de un polipéptido de fusión Klotho en la enfermedad de Huntington incluyen ensayos basados en organismos, por ejemplo, usando un mamífero (por ejemplo, un ratón, rata, primate u otro no humano), u otro animal (por ejemplo, *Xenopus*, pez cebra, o un invertebrado tal como una mosca o un nematodo). Existen varios sistemas de modelos animales para la enfermedad de Huntington. Véase, por ejemplo, Brouillet, *Functional Neurology* 15(4): 239-251 (2000); Ona et al. *Nature* 399: 263-267 (1999), Bates et al. *Hum Mol Genet.* 6(10):1633-7 (1997); Hansson et al. *J. of Neurochemistry* 78: 694-703; y Rubinsztein, D. C., *Trends in Genetics*, Vol. 15, No. 4, pp. 202-209 (una revisión sobre diversos modelos animales y no humanos de HD)

Un ejemplo de dicho modelo animal es la cepa transgénica ratón es la línea R6/2 (Mangiarini et al. *Cell* 87:493-506 (1996)). Los ratones R6/2 son ratones transgénicos de la enfermedad de Huntington, que sobreexpresan el exón 1 del gen humano HD (bajo el control del promotor endógeno). El exón 1 del gen R6/2 humano con la HD tiene una extensión CAG/poliglutina repetir longitudes (150 CAG repite en promedio). Estos ratones desarrollan una enfermedad neurológica progresiva, en última instancia fatal, con muchas características de la enfermedad de Huntington humana. Se observan agregados anormales, constituidos en parte por la parte N terminal de Huntingtin (codificada por HD exón 1), en ratones R6/2, ambos 45 en el citoplasma y núcleos de células (Davies et al., *Cell* 90:

537-548 1997)). Por ejemplo, la proteína Huntingtin humana en el animal transgénico está codificada por un gen que incluye al menos 55 repeticiones CAG y más preferiblemente aproximadamente 150 repeticiones CAG. Estos animales transgénicos pueden desarrollar un fenotipo similar a la enfermedad de Huntington.

Estos ratones transgénicos se caracterizan por un aumento de peso reducido, una vida útil reducida y un deterioro motor caracterizados por una marcha anormal, un temblor en reposo, un agarre en los miembros posteriores y una hiperactividad de 8 a 10 semanas después del nacimiento (por ejemplo, la cepa R6/2, Mangiarini et al. Cell 87: 493-506 (1996)). El fenotipo empeora progresivamente hacia la hipocinesia. Los cerebros de estos ratones transgénicos también demuestran anomalías neuroquímicas e histológicas, tales como cambios en los receptores de neurotransmisores (glutamato, dopaminérgico), disminución de la concentración de N-acetilaspártato (un marcador de integridad neuronal) y estriado reducido y tamaño del cerebro. En consecuencia, la evaluación puede incluir la evaluación de parámetros relacionados con los niveles de neurotransmisores, los niveles de receptores de neurotransmisores, el tamaño del cerebro y el tamaño del cuerpo estriado. Además, se encuentran presentes en el tejido cerebral de estos animales agregados anormales que contienen la parte transgénica de la proteína Huntingtin humana o la proteína de Huntingtin de longitud completa (por ejemplo, la cepa ratón transgénico R6/2). Véase, por ejemplo, Mangiarini et al. Cell 87: 493-506 (1996), Davies et al. Cell 90: 537-548 (1997), Brouillet, Functional Neurology 15(4): 239-251 (2000) y Cha et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 6480-6485 (1998).

Para probar el efecto del polipéptido o polipéptido conocido descrito en la aplicación en un modelo animal, se administran diferentes concentraciones de polipéptido de ensayo al animal transgénico, por ejemplo, inyectando el polipéptido de prueba en la circulación del animal. Un síntoma similar a la enfermedad de Huntington puede evaluarse en el animal. La progresión de los síntomas similares a la enfermedad de Huntington, por ejemplo, como se describió anteriormente para el modelo ratón, se monitoriza a continuación para determinar si el tratamiento con el polipéptido de prueba da como resultado una reducción o retraso de los síntomas. En otro ensayo, se controla la desagregación de los agregados de proteína Huntingtin en estos animales. El animal puede entonces ser sacrificado y se obtienen rebanadas cerebrales. Las rodajas de cerebro se analizan a continuación para determinar la presencia de agregados que contienen la proteína Huntingtin humana transgénica, una porción de la misma o una proteína de fusión que comprende proteína Huntingtin humana, o una parte de la misma. Este análisis puede incluir, por ejemplo, manchar las rodajas de tejido cerebral con anticuerpo anti-Huntingtin y añadir un anticuerpo secundario conjugado con FITC que reconoce el anticuerpo anti-Huntingtin (por ejemplo, el anticuerpo anti-Huntingtin es anticuerpo anti-humano y el anticuerpo anti-Huntington secundario es específico para el anticuerpo humano) y visualizar los agregados de proteínas mediante microscopía fluorescente.

Hay una variedad de métodos disponibles para evaluar y/o monitorear la enfermedad de Huntington. Se conocen una variedad de síntomas e indicios clínicos de la enfermedad. La enfermedad de Huntington causa un trastorno del movimiento, dificultades psiquiátricas y cambios cognitivos. El grado, la edad de inicio y la manifestación de estos síntomas pueden variar. El trastorno del movimiento puede incluir movimientos rápidos, al azar, como la danza llamada corea.

Ejemplos de evaluaciones motoras incluyen: persecución ocular, iniciación de sacadas, velocidad de sacadas, disartria, protrusión de la lengua, capacidad de tocar el dedo, pronación/supinación, secuencia de la palma de la mano del puño, rigidez de los brazos, bradicinesia, distonía máxima (tronco superior e inferior extremidades), corea máximo (por ejemplo, tronco, cara, extremidades superiores e inferiores), marcha, marcha en tándem y retropulsión. Un tratamiento de ejemplo puede provocar un cambio en la puntuación motora total 4 (TMS-4), una subescala de la UHDRS, por ejemplo, durante un período de un año.

Cáncer

El cáncer incluye cualquier enfermedad que es causada por o resulta en niveles inadecuadamente altos de división celular, inapropiadamente bajos niveles de apoptosis, o ambos. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin, enfermedad de no Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada y tumores sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de los conductos biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, meningioma, melanoma, Neuroblastoma y retinoblastoma). Los trastornos linfoproliferativos también se consideran enfermedades proliferativas.

5. Ejemplos

Ejemplo 1. Expresión y purificación de polipéptidos de fusión Klotho

Expresión del polipéptido de fusión Klotho

Los polipéptidos de la divulgación se hicieron por transfección transitoria de células HEK293T con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular del alfa Klotho y la variante de FGF23 (R179Q). Los medios condicionados que contienen polipéptidos sobreexpresados fueron generados por transfección transitoria de los plásmidos de expresión respectivos para Klotho, FGF23, y la proteína de fusión Klotho-FGF23 (R179Q). Las transfecciones se realizaron en placas de 6 pozos utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Cat # 11668-019). Cinco horas después de la transfección, la mezcla de transfección se sustituyó con 3 mL de DMEM más 1% de FBS. Los medios acondicionados se recogieron 72 horas después de la adición de 3 mL de DMEM más 1% de FBS. Las muestras de medio condicionado de varias células HEK293T transfectadas transitoriamente fueron separadas por electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (SDS-PAGE) y se analizaron por transferencia Western (Figura 3A) o se tiñeron con azul de Coomassie (Figura 3B).

La electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida se lleva a cabo en varias muestras (carril 1, el control; carril 2, FGF23, el carril 3, sKlotho; carriles 4-6, sKlotho-FGF23). La tinción con azul de Coomassie revela la expresión de una alta, > 180 kDa cinta, (Figura 3B, indicada por la flecha a la derecha) que no estuvo presente en los carriles 1-3, que contenían muestras no habían sido transfectadas con el vector que codifica el polipéptido de fusión Klotho. La calidad del polipéptido de fusión Klotho secretada en el medio se evaluó mediante transferencia Western (figura 3A). Un IgG2A anti-FGF23 de rata monoclonal (R&D Systems, Cat # MAB26291), se utilizó como el anticuerpo primario para detectar los polipéptidos de fusión Klotho por Western blot. La Western Blot confirmó que las bandas adicionales observadas en los geles teñidos con Coomassie fueron polipéptidos de fusión Klotho. La Western Blot confirmó que los polipéptidos de fusión Klotho tenían el peso molecular esperado para el polipéptido de fusión Klotho. Este análisis muestra la expresión de la proteína de fusión Klotho-FGF23 (R179Q).

Purificación del polipéptido de fusión Klotho

Los polipéptidos de la divulgación se purificaron a partir de medios acondicionados de un cultivo de células HEK293T transfectadas transitoriamente con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular de alfa Klotho y la variante R179Q de FGF23. Para generar el medio acondicionado, se transfectó un vector de expresión que codifica sKlotho-FGF23-6xHis (500 µg de ADN en 18 mL de OptiMEM 1 (GIBCO, Cat # 11058) mezclado con 18 mL de polietilimina (PEI) 2 µg/mL en células HEK293 cultivadas en suspensión en medio de expresión (464 mL de células HEK293T a 10⁶ células/mL en medio de expresión Freestyle 293 (GIBCO, Cat # 12338)). Después de la transfección, se dejó crecer el cultivo (120 horas, 37°C en una solución al 5% de incubación de CO₂, agitación a 125 rpm). Al final de la incubación, el medio acondicionado se recogió por centrifugación (1000 rpm durante cinco minutos), luego se aplicó el medio acondicionado a una columna de níquel-agarosa. La sKlotho-FGF23-6xH se unió firmemente a la columna y se eluyó con imidazol 50 mM. El material purificado resultante se dializó luego en PBS para eliminar el imidazol. Una muestra de sKlotho-FGF23-6xHis purificada se separó por SDS-PAGE (carril 1, sKlotho-FGF23-6xHis purificado), carril 2, marcador de peso molecular) y se analizaron mediante tinción con azul de Coomassie (figura 3C). El gel SDS-PAGE teñido confirmó que el sKlotho-FGF23-6xHis purificado tenía el peso molecular esperado. La incapacidad para detectar bandas correspondientes a proteínas distintas de la sKlotho-FGF23-6xH de longitud completa en el carril cargado con el material purificado también mostró que la sKlotho-FGF23-6xHis se purificó.

Ejemplo 2. Ensayo *in vitro* evaluación del grado de la actividad del polipéptido de fusión Klotho.

Egr-1-luciferasa

La actividad biológica del polipéptido de fusión de alfa Klotho expresado se ensayó en ensayos de indicador de Egr-1-luciferasa. La unión del polipéptido de fusión Klotho al receptor FGF23 dio como resultado la activación de Egr-1 y la expresión de un indicador de luciferasa regulado por el promotor Egr-1. El gen indicador Egr-1-luciferasa se construyó basado en el descrito por Urakawa et al. (Nature, 2006, Vol. 444, 770-774). Se transfectaron células HEK293T sembradas en placas de poli-D-lisina de 48 pozos con el gen indicador de Egr-1-luciferasa junto con un gen indicador de normalización de transfección (luciferasa de Renilla). Cinco horas después de la transfección del gen indicador de luciferasa Egr-1, la mezcla de transfección se reemplazó con 3 mL de DMEM más 1% de FBS. Los medios acondicionados se recogieron 72 horas después de la adición de 3 mL de DMEM más 1% de FBS. Cinco horas más tarde, la mezcla de transfección se reemplazó con una muestra a ensayar para determinar la actividad. En los experimentos iniciales, un medio acondicionado al 50% (solo o que contenía Klotho, FGF23, Klotho y FGF23, y la proteína de fusión Klotho-FGF23 (R179Q)) y 50% DMEM con 1% de FBS en presencia o ausencia de 20 µg/mL de heparina (Sigma, Cat # H8537, disuelto en DMEM como 2 mg/mL de stock) se probaron en los ensayos de indicador de Egr-1-luciferasa (Figura 4). Otros experimentos usaron cantidades definidas de los polipéptidos purificados (figuras 5A y 5B). Las células se lisaron 20 horas más tarde en solución reguladora de lisis pasiva

(Promega, Cat # E194A) y se determinaron las actividades de luciferasa usando el sistema de ensayo de luciferasa de Dual Glo (Promega, Cat # E2940).

En los experimentos iniciales, se demostró la actividad del polipéptido de fusión de Klotho en medio acondicionado no fraccionado. Usando el gen indicador de Egr-1-luciferasa (Figura 4) estos experimentos cuantificaron los cambios de pliegue en la expresión del indicador de luciferasa. El medio acondicionado que contiene una combinación de FGF23 y el dominio extracelular de Egr-1-luciferasa activada con proteína Klotho, pero el medio acondicionado que contiene solo FGF23 o medio acondicionado que contiene solo el dominio extracelular de Klotho, no activó la Egr-1-luciferasa. El medio acondicionado que contiene la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó el gen indicador Egr-1-luciferasa en contraste con el medio acondicionado que contenía FGF23 o Klotho solo. En estos experimentos, el medio acondicionado que contiene la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó el gen indicador Egr-1-luciferasa significativamente mejor que el medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y Klotho. En presencia de heparina, las inducciones por medio acondicionado que contiene la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) y el medio acondicionado que contiene una combinación de FGF23 y Klotho se mejoraron significativamente. La Tabla 1 enumera la expresión relativa de diversos polipéptidos de fusión FGF-Klotho en medio acondicionado y la actividad relativa del medio condicionado no fraccionado correspondiente a los diversos polipéptidos de fusión FGF-Klotho en ensayos de indicador de Egr-1-luciferasa.

Tabla 1. Expresión y Actividades de las variantes de fusión sKlotho-FGF23

	Construcciones de fusión sKlotho-FGF23	Expresión	Actividad en gen indicador Egr-1-luc
1	sKlotho-FGF23	buena	si
2	IgG sp-sKlotho-FGF23	buena	si
3	sKL-D1-FGF23	buena	no
4	sKL-D2-FGF23	no	n.a.
5	s(KL-D1)2-FGF23	buena	no
6	sKL-D1/D2-FGF23	no	n.a.
7	ssKlotho(Δ N-26)-FGF23	pobre	no*
8	sKLD1-D2(Δ 692-965)-FGF23	pobre	no*
9	sKL-D1-D2(Δ 507-798)-FGF23	pobre	no*
10	FGF23-sKlotho	pobre	no*
* La falta de actividad puede ser el resultado de la baja expresión			

Los ensayos de indicador de Egr-1-luciferasa se realizaron también usando cantidades definidas de proteínas purificadas a partir del medio acondicionado, usando el procedimiento de purificación como se describe en el Ejemplo 1. De acuerdo con resultados previos usando medio condicionado no fraccionado que contenía los polipéptidos expresados, la combinación de FGF23 y sKlotho purificado dio lugar a actividad informadora de luciferasa, pero el tratamiento con FGF23 purificado no lo hizo (Figura 5A). La actividad informadora de luciferasa a partir de la combinación de FGF23 y sKlotho purificado dependía adicionalmente de la dosis de sKlotho purificado, pudiendo el efecto potenciarse por la presencia de heparina (20 μ g/mL). Se pudo detectar un efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xH en la actividad de luciferasa a concentraciones tan bajas como aproximadamente 1.21 nM (cambio de 1.2 veces) y menos hasta aproximadamente 19.3 nM (cambio de 2.4 veces) en el indicador de Egr-1-luciferasa (Figura 5B). La actividad del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis fue aumentada significativamente en presencia de heparina (20 μ g/mL). En presencia de heparina, se pudo detectar el efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis en la actividad de la luciferasa a una concentración tan baja como aproximadamente 0.6 nM (cambio de 2.0 veces). El resultado mostró que el sKlotho-FGF23-6xH purificado indujo de forma dependiente de la dosis el gen indicador EGR-1-luc, y que el tratamiento con sKlotho-FGF23-6xHis.

Ejemplo 3. Ensayo *in vitro* que evalúa el efecto del polipéptido de fusión de Klotho sobre células musculares.

El efecto biológico del polipéptido de fusión Klotho expresado se ensayó en mioblastos C2C12. El tratamiento de los mioblastos C2C12 con IGF-1, FGF2, o sKlotho-FGF23 dio como resultado el crecimiento miotubo y la fosforilación

de proteínas de señalización. Los mioblastos C2C12 se sembraron a una densidad de 40,000 células/pozo en placas recubiertas de 6 pozos de poli-D-lisina y fibronectina en medio de crecimiento (3 partes de DMEM y 1 parte de F12), FBS al 10%, Glut al 1%; P/S al 1%; ácido linólico al 1%; 0.1% de ITS: [insulina (10 mg/mL), transferrina (5.5 mg/mL), y selenio (5 ng/mL)]. Después de que los mioblastos alcanzaron la confluencia (3 días), el medio se transformó en medio de diferenciación (DMED con 2% de suero de caballo, 1% de Glut y 1% de P/S).

Para los experimentos de diámetro de miotubo, tres días después de que los medios confluentes se cambiaron en medio de diferenciación, las células se trataron con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/mL) o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o presencia de dexametasona (100 μ M) durante 24 horas en medio de diferenciación. Al final del tratamiento, las células se fijaron con glutaraldehído (5% en PBS) y se recogieron múltiples imágenes fluorescentes. Se midió el diámetro de miotubos utilizando el programa Pipeline Pilot para determinar la hipertrofia o atrofia.

Para la fosforilación de la proteína de señalización, los experimentos, tres días después de que los medios confluentes se cambiaron en medio de diferenciación, las células se privaron durante cuatro horas con DMEM sin FBS y luego se trataron con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/mL) o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o presencia de rapamicina (40 nM) durante 30 min. Las células se lisaron en solución reguladora RIPA en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa. Se realizó un análisis de transferencia Western y se sondaron las membranas con diferentes anticuerpos como se indica en la figura y se desarrollaron en películas de rayos X, que se escanearon.

Los resultados de este estudio mostraron que sKlotho-FGF23 dio como resultado un aumento en el diámetro de los miotubos en comparación con la hipertrofia de miotubos C2C12 inducida por el control, similar a los resultados para IGF-1 y FGF2 (Figura 5A). Además, el tratamiento con sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 podría revertir parcialmente la atrofia de miotubos inducida por dexametasona, basándose en las mediciones de diámetro de miotubo. No se observó diferencia entre sKlotho-FGF23 y FGF2 en la morfología de los miotubos (medida por el grosor de los miotubos) en ausencia o presencia de dexametasona. Los efectos tróficos de sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 fueron estadísticamente significativos.

En consonancia con los efectos sobre los miotubos C2C12, la señalización de la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 condujo a la fosforilación de p70S6K y ERK, pero no AKT o FoxO, en los miotubos C2C12 (figura 5B). El efecto de sKlotho-FGF23 en la señalización fue similar al de FGF2, pero fue distinto del IGF-1. Se observó que la extensión de la fosforilación de ERK por sKlotho-FGF23 era menor que la de IGF-1 o FGF2. La fosforilación de p70S6K por sKlotho-FGF23 era sensible a la rapamicina. En los experimentos que implican células C2C12, no se requirió heparina para activar la señalización. Estos resultados muestran que una fusión de sKlotho-FGF23 polipéptido activó la señalización en los miotubos C2C12.

Ejemplo 4 Polipéptidos de fusión que comprenden sKlotho, FGF23 y FcLALA

Se construyen diversos polipéptidos de fusión utilizando sKlotho, FGF23, y un fragmento Fc modificado de un anticuerpo. Estas moléculas Fc modificadas han alterado (disminuido) la unión a FcRn y aumentó así la semivida en suero. También tienen biodisponibilidad modificada y transporte alterado a las superficies mucosas y otros objetivos en el cuerpo. En este ejemplo, FGF23 y sKlotho se fusionan a FcLALA, que se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,217,798 y Hessel et al. 2007 Nature 449: 101-104, Interviniendo entre los diversos componentes de estos polipéptidos de fusión son enlazantes, como se describe en Lode et al. 1998 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 2475-2480. Estas fusiones se insertan en construcciones, por ejemplo, pcDNA3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA), y se expresan en células HEK293.

A. sKlotho - FGF23-FcLALA v1

Se construye una fusión que comprende: sKlotho, un enlazante, FGF23, otro enlazante, y FcLALA. Esta divulgación, denominada sKlotho-FGF23-FcLALA v1, se presenta en las SEQ ID NO: 46 y 47, a continuación.

La secuencia de nucleótidos de sKlotho-FGF23-FcLALA v1 (en donde inicia ATG como 1) se presenta como SEQ ID NO: 46.

La secuencia de aminoácidos de sKlotho-FGF23-FcLALA v1 se presenta a continuación como SEQ ID NO: 47.

En esta secuencia, los diversos componentes de la fusión son los siguientes:

sKlotho: 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228; enlazante 2: 1229-1233; FcLALA: 1234-1459.

B. sKlotho - FGF23 - FcLALA v2

Se construye una fusión que comprende: sKlotho, un enlazante, FGF23, otro enlazante, y FcLALA. Esta divulgación se denomina sKlotho-FGF23-FcLALA v2 y se presenta como SEQ ID NO: 48 y 49, a continuación.

La secuencia de nucleótidos de sKlotho-FGF23-FcLALA v2 (en donde inicia ATG como 1) se presenta como SEQ ID NO: 48.

La secuencia de aminoácidos de sKlotho-FGF23-FcLALA v2 se presenta a continuación como SEQ ID NO: 49.

En esta secuencia, los diversos componentes de la fusión son los siguientes:

- 5 sKlotho: (aa o aminoácidos) 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228; enlazante 2; 1229-1233; FcLALA: 1234-1450.

Se pueden construir otros polipéptidos de fusión combinados en diversas combinaciones FGF, Klotho, fragmentos Fc modificados, y (opcionalmente) secuencias enlazantes, y variantes y derivados de los mismos, tal como se describe en este documento o conocidos en la técnica.

10 **Ejemplo 5.** Polipéptidos de fusión que comprenden FGF23 y FcLALA.

Se construyen diversos polipéptidos de fusión utilizando FGF23, y un fragmento Fc modificado de un anticuerpo, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,217,798. Estas moléculas Fc modificadas han alterado (disminuido) la unión a FcRn y aumentó así la semivida en suero. También tienen biodisponibilidad modificada y transporte alterado a las superficies mucosas y otros objetivos en el cuerpo. En este ejemplo, FGF23 se fusiona con FcLALA, interviniendo entre los diversos componentes de estos polipéptidos de fusión están los enlazantes, como se describe en Lode et al. 1998 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 2475-2480. Estas fusiones son construcciones insertadas, por ejemplo, pcDNA3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA), y expresadas en células HEK293.

C. FGF23-FcLALA v1

- 20 Se construye una fusión que comprende: FGF23, un enlazante, y FcLALA. Esta construcción se designa FGF23-FcLALA v1 y se presenta a continuación como SEQ ID NOs: 50 y 51.

La secuencia de nucleótidos de FGF23-FcLALA v1 (en donde inicia ATG como 1) se presenta a continuación como SEQ ID NO: 50.

La secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q)-FcLALAv1 se presenta a continuación como SEQ ID NO: 51.

En esta secuencia, los diversos componentes de la fusión son los siguientes:

- 25 FGF23: (aa) 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482.

D. FGF23-FcLALA v2

Se construye una fusión que comprende: FGF23-FcLALA v2, que comprende FGF23 y FcLALA.

La secuencia de nucleótidos de FGF23-FcLALA v2 (en donde inicia ATG como 1) se presenta a continuación como SEQ ID NO: 52.

- 30 La secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q)-FcLALAv2 se presenta a continuación como SEQ ID NO: 53.

En esta secuencia, los diversos componentes de la fusión son los siguientes:

FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-473.

Se pueden construir otros polipéptidos de fusión combinando en diversas combinaciones las secuencias FGF, fragmentos Fc modificados, y (opcionalmente) enlazantes, y variantes y derivados de los mismos, tal como se describe en este documento o conocidos en la técnica.

- 35 E. Se determinan la activación del gen indicador Egr-1-luc mediante proteínas de fusión sKlotho-FGF23(R179Q)-FcLALA; Activación del indicador del gen Egr-1-luc mediante las proteínas FGF23(R179Q)-FcLALA; y perfil farmacocinético de FGF23(R179Q) frente a FGF23 (R179Q)-FcLaLav2.

- 40 La figura 7 muestra la activación del gen indicador Egr-1-luc mediante proteínas de fusión sKlotho-FGF23(R179Q)-FcLALA. Las células HEK293T se transfectan transitoriamente con el gen indicador Egr-1-luc y se incuban con el medio acondicionado indicado en ausencia o presencia de 20 µg/mL de heparina. Las actividades de luciferasa se determinan después 18 horas más tarde. El resultado muestra que las proteínas de fusión sKlotho-FGF23-FcLALA inducen la actividad del gen indicador. Estas inducciones se potencian significativamente en presencia de heparina. SKF-Fcv1: sKlotho-FGF23-FcLALAv1; SKF-Fcv2: sKlotho-FGF23-FcLALAv2

La figura 8 muestra la activación del gen indicador Egr-1-luc mediante las proteínas FGF23(R179Q)-FcLALA. Las células HEK293T se transfectan transitoriamente con el gen indicador Egr-1-luc junto con la forma transmembrana de longitud completa de Klotho y se incuban con el medio acondicionado al 30% indicado. Las actividades de la luciferasa se determinan después 18 horas más tarde. Los resultados muestran que las proteínas de fusión FGF23-FcLALA inducen la actividad del gen indicador de una manera similar a la FGF23.

La figura 9 muestra el perfil farmacocinético de FGF23(R179Q) frente a FGF23(R179Q)-FcLALAv2. Se inyectan cuatro ratones por grupo por vía subcutánea con FGF23(R179Q)-6xHis o FGF23(R179Q)-FcLALAv2 a 2 mg/kg. En los momentos indicados, las muestras de suero son recogidas y analizadas para FGF23 por ELISA. La concentración de FGF23(R179Q)-FcLALA en suero permanece elevada en el punto de tiempo de 24 h, mientras que FGF23(R179Q)-6xHis se vuelve al nivel basal. Estos resultados indican que con la adición de FcLALA, la semivida in vivo de FGF23 (R179Q) se mejora significativamente.

Ejemplo 6. Eficacia *in vivo* de la fusión de sKlotho-FGF23 en la potenciación del crecimiento muscular después de la atrofia muscular inducida por dexametasona

Los datos experimentales muestran que la inyección intramuscular de sKlotho-FGF23 aumentó significativamente el crecimiento de la masa muscular después de la atrofia muscular inducida por dexametasona. En este experimento, se utiliza el péptido correspondiente a la SEQ ID NO: 41.

La figura 10 muestra los pesos absolutos (A) y el cambio de peso porcentual (B) de los músculos gastrocnemio-sóleo-plantar (GSP) que muestran que la inyección intramuscular de sKlotho-FGF23 (KLOFGF) aumentó significativamente el crecimiento de la masa muscular después de inducción de la atrofia muscular con dexametasona (DEX) en comparación con la inyección intramuscular de sKlotho (sKLO) o solución salina reguladora con fosfato (PBS).

Se asignaron al azar 80 ratones C57BL/6 machos, de 15 semanas de edad, por peso corporal a 8 grupos cada uno de 10 ratones. Cuatro grupos reciben agua sin DEX (W21d) mientras que los otros cuatro reciben DEX en agua potable a 2.4 mg/kg/día durante tres semanas (D21d). Después de las tres semanas, el tratamiento con DEX se detiene y un grupo W21d y uno D21d se sacrifica inmediatamente para establecer el grado de atrofia muscular inducida por el tratamiento con DEX. Se deja que los otros tres grupos de ratones W21d o D21d se recuperen durante otros 14 días (R14d) durante el cual reciben una inyección intramuscular de 2x50 µL de PBS, sKlotho-FGF23 (KLOFGF, 1.6 mg/mL) o sKlotho (sKLO, 1.6 mg/mL), respectivamente, cada dos días en el complejo muscular gastrocnemio-sóleo-plantar derecho. Los ratones se sacrifican 24 horas después de la última inyección intramuscular y los pesos musculares determinados y expresados como peso absoluto (a) o cambio porcentual en comparación con el grupo W21d + PBS.

Estos datos muestran la eficacia *in vivo* de la fusión de sKlotho-FGF23 en la potenciación del crecimiento muscular después de la atrofia muscular inducida por dexametasona.

Ejemplo 7. Mutaciones adicionales en la porción de FGF23 de proteínas de fusión que reducen la agregación, reducen la escisión no deseada inducida por proteasa, y aumentan la producción

Se investigan varias mutaciones dentro de la porción de FGF23 de los polipéptidos fusión de sKlotho-FGF23 y FGF23-FcLaLa. Estos incluyen Q156, C206 y C244 (en donde el número se basa en la secuencia de aminoácidos de FGF23). Ejemplos de mutaciones individuales incluyen Q156A, C206S y C244S, y las mutaciones en cualquiera de estos sitios pueden combinarse con una mutación en R179 (por ejemplo, R179Q). Se proporcionan secuencias de ejemplo en SEQ ID NO: 54 a 68 de la Figura 2.

Se sospecha que C206 y C244 están implicados en la dimerización; y Q156 es un sitio identificado por los inventores como un sitio sensible a proteasa. La mutación de estos aminoácidos a cualquier otro aminoácido mejora las cualidades de las proteínas, reduciendo la agregación, reduciendo la escisión indeseada inducida por la proteasa, y aumentando la producción de proteínas a partir de las células, sin interferir con la actividad del FGF23. Este es un resultado inesperado, ya que estas tres posiciones se conservan en las proteínas FGF23 encontradas en humanos, rhesus, bovinos, ratones y ratas. Esta conservación se muestra a continuación en la comparación entre SEQ ID NOs: 69, 70, 71, 72 y 73, con las Q156, C206 y C244 en fuente negrita y subrayada.

hFGF23	MLGARLRLWVCALCSVCSMSVLRAYPNASPLLGSWGGLIHLTYTARN SYHLQIHKNGH
rhesus	MLGARLRLWVCALCSVCSMSVIRAYPNASPLLGSWGGLIHLTYTARN SYHLQIHKNGH
bovino	MLGARLGLWVCTLSVCV-----VQAYPNSSPLLGSWGGLTHLYTARN SYHLQIHGDGH
ratón	MLGTCLRLLVGVLCVCSLGTARAYPDTSPLLGSNWGSLTHLYTART SYHLQIHRDGH
rata	MLGACLRLLVGALCTVCSLGTARAYSDTSPLLGSNWGSLTHLYTARN SYHLQIHRDGH

	hFGF23	VDGAPHQTIYSALMIRSEDAGFVVITGVMSRRYLCMDFRGNIFGSHYFDPENCRFQHQTL
	rhesus	VDGAPHQTIYSALMIRSEDAGFVVITGVMSRRYLCMDFRGNIFGSHYFNPENCRFRHWTL
	bovino	VDGSPQQTVYSALMIRSEDAGFVVITGVMSRRYLCMDFTGNIFGSHHFSPESCRFRQRTL
5	ratón	VDGTPHQTIYSALMITSEDAGSVVITGAMTRRFLCMDLHGNIFGSLHFSPENCKFRQWTL
	rata	VDGTPHQTIYSALMITSEDAGSVVITGAMTRRFLCMDLRGNIFGSYHFSPENCRFRQWTL
	hFGF23	ENGYDVYHSPQYHFLVSLGRAKRAFLPGMNPPPY <u>SQ</u> FLSRRNEIPLHFNTPI-PRRHTR
	rhesus	ENGYDVYHSPQHHLVSLGRAKRAFLPGMNPPPY <u>SQ</u> FLSRRNEIPLHFNTPI-PRRHTR
10	bovino	ENGYDVYHSPQHRFLVSLGRAKRAFLPGTNPPPYA <u>Q</u> FLSRRNEIPLHFAATARPRRHTR
	ratón	ENGYDVYLSQKHHLVSLGRAKRIFQPGTNPPPF <u>SQ</u> FLARRNEVPLLHFYTVR-PRRHTR
	rata	ENGYDVYLSQKHHLVSLGRSKRIFQPGTNPPPF <u>SQ</u> FLARRNEVPLLHFYTAR-PRRHTR
	hFGF23	SAEDDSERDPLNVLKPRARMTPAPAS <u>CS</u> QELPSAEDNSPMASDPLGVVRGGRVNTHAGGT
15	rhesus	SAEDDSERDPLNVLKPRARMTPAPAS <u>CS</u> QELPSAEDNSPVASDPLGVVRGGRVNTHAGGT
	bovino	SAHDSG--DPLSVLKPRARATPVPA <u>A</u> CSQELPSAEDSGPAASDPLGVLRGHRDLVRAGSA
	ratón	SAEDPPERDPLNVLKPRPRATPVV <u>S</u> CSRELPSAEEGGPAASDPLGVLRGRGDARGGAG
	rata	SAEDPPERDPLNVLKPRPRATPIV <u>S</u> CSRELPSAEEGGPAASDPLGVLRGRGDARRGAG
20	hFGF23	GPEG <u>C</u> RPFAKFI (SEQ ID NO: 69)
	rhesus	GPEA <u>C</u> RPFPKFI (SEQ ID NO: 70)
	bovino	GAER <u>C</u> RPFPGF (SEQ ID NO: 71)
	ratón	GADR <u>C</u> RPFPFRV (SEQ ID NO: 72)
	rata	GTDR <u>C</u> RPFPFRV (SEQ ID NO: 73)
25	El hecho de que estas tres mutaciones no impidan la actividad de FGF23 se muestra en la Figura 11. Esta figura muestra la activación del gen indicador Egr-1-luc por los mutantes FGF23(R179Q)-FcLALA y Q156A, C206S, C244S y C206S/C244S.	
30	Las células HEK293T se transfectan transitoriamente con el gen indicador EGR-1-luc junto con la forma transmembrana de longitud completa de Klotho e indican mutantes FGF23-FcLaLa. Las actividades de luciferasa se determinan después 18 horas más tarde. Los resultados muestran que los mutantes C206S, C244S, C206S/C244S (tres clones independientes) y Q156A (tres clones independientes) son igualmente eficaces como las proteínas de fusión FGF23-FcLALA en la activación de la actividad del gen indicador EGR-1-Luc.	
35	Los datos que muestran que la mutación C244 y C206 alteran la dimerización y la agregación de FGF23 se muestran en la Figura 12. Esta figura muestra las calidades proteicas de los mutantes WT, Q156A, C206S, C244S y C206S/C244S de FGF23(R179Q)-FcLaLa. El medio condicionado de células HEK293T transitorias transfectadas con los vectores de expresión de FGF23-FcLaLa indicados se analizan mediante transferencia Western utilizando un anticuerpo FGF23. El resultado muestra que la mutación C206S/C244S previene la dimerización de la proteína y la mutación Q156A ha reducido los fragmentos proteolíticos	

Así, sorprendentemente, aunque estos residuos Q156, C206 y C244 se conservan entre especies, pueden mutarse sin reducir la actividad de FGF23 y pueden mejorar las cualidades de la proteína reduciendo la agregación y la escisión y mejorando la producción.

5 A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un especialista familiarizado con el campo al que pertenece la descripción.

10 A menos que se indique lo contrario, se pueden realizar todos los métodos, etapas, técnicas y manipulaciones que no se describen específicamente en detalle y se han realizado de una manera conocida per se, como será evidente para el experto en la materia. Se hace referencia, por ejemplo, de nuevo a los manuales estándar y a la técnica de referencia general mencionada en este documento y a las referencias adicionales citadas en el mismo.

Los inventores contemplan que se pueden hacer varias sustituciones, alteraciones y modificaciones a la divulgación sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

Listado de secuencias (Figura 2)

Secuencia de ácido nucleico de Klotho humano (NM_004795) (SEQ ID NO: 1)

15 Región codificante de la proteína: 9-3047

```

1  cgcgcagcat gccgcacgc gccccgcgc gccgcgcgc gccgcgcgc ccgtcgtgt
61  cgtcgtcgt ggtcgtcgt ggctgggcg gccgcgcgc ccgtcgtgt ccgggcgacg
121 ggcgcagac ctgggcccgt ttctcgcgc ctctgcgc cgaggccgc ggccctctcc
181 agggcacctt cccgcacgc ttctcgtgg ccgtgggcg cgcgcctac cagaccgagg
241 gcggctggca gcagcaggc aagggtgcg ccatctggga tacgttcacc caccacccc
301 tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgcgctt gggcgcgcgc tcgccgtgc
361 agcccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttcgcg gacacggagg
421 cgtcgcgcga gtcgggggc actcactacc gcttctccat ctctgggcg cgagtgtcc
481 ccaatggcag cgcgggcgc cccaaccgc aggggctgc ctactaccgc cgctcgtgc
541 agcggctgcg ggagctgggc gtgcagccg tggtcacct gtaccactgc gacctgcgc
601 agcgcctgca ggacgcctac ggcggctgg ccaaccgcgc cctggccgc cacttcaggc
661 attacgcgga gctctgttc cgcacttcg gcggtcagg caagtactgc atcaccatgc
721 acaaccctta cgtggtggc tggcacggt acgccaccgc gcgctggcc ccggcatcc
781 ggggcagccc gcggtcggg tacctggtgc cgcacaacct cctcctggc catgccaaag
841 tctggcatct ctacaatact tcttccgct cactcaggc aggtcagggt tccattgccc
901 taagctctca ctggatcaat ctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa
961 aatctctgga ctttgtacta ggttggttg ccaaaccgc atttattgat ggtgactatc
1021 ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa
1081 agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctcttgcctt tggaccacc ttgagtttcc
1141 aacttttgga cctcacatg aagttccgcc aattggaatc tccaacctg aggcactgc
1201 ttctctggat tgacctgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt
1261 ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacct aaaaagtcca
1321 tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcgcc tataccgat
1381 ggtccctcat ggatggtttc gagggtgaca gagggtacag catcaggcgt ggactctct
1441 atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc
1501 aaaagctgat agagaaaaat ggcttccctc ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga
1561 catttccctg tgactttgct tggggagtgc ttgacaacta cattcaagta gataccactc
1621 tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta
1681 ttaaagtgga tggggttggt accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca
1741 tccagcccca gatcgtttta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg
1801 actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccagg gaaccacacc atcctgcagt
1861 actatcgctg catggccagc gagcttgctc gtgtcaacat caccaccagt gtggccctgt
1921 ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg
1981 agaaccctta cactgcccgt gcctttgcag agtatgccg actgtgcttt caagagctgc
2041 gccatcacgt caagcttttg ataagcatga atgagccgta tacaaggaa atgacataca
2101 gtgctggcca caaccttctg aaggccctgc ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt
2161 ttaggcattg tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg
2221 cctgcccttt ctccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg
2281 gctggctggc tgagcccat ttccgctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc
2341 tgaaccaaag aaacaatttt cttcttctct atttactga agatgaaaaa aagctaatac
2401 aggttacctt tgactttttg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa

```

```

2461 aagaagatcc aataaaatcac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt
2521 ggctcaactc ccccgatcag gtggcggtag tgccctgggg gttgcgcaaa gtgctgaact
2581 ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg
2641 ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag
2701 ctctcaaagc ccacatactg gatggatcca atctttgagg atactttgct tattcgttta
2761 acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca
2821 aggcattccat gaaacattac agggaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa
2881 ctctggaaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca
2941 cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctatTTTT tgcttctatt atttctctct
3001 cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt
3061 tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc
3121 taagtgttgt gaaactgtaa atttcatata tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt
3181 atgacagagg ttttgaaatg ggcatagttg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg
3241 cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcaactataa tttctgtaac
3301 acactaacia aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttttg cagaaatttg
3361 aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatt tttttctgga
3421 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc
3481 cataataatg cctagtggct tccccctctg caaatctagt ttctatgga aaagaagatg
3541 gcagatacag gagagacgac agaggggtcct aggttggaat gttcctttcg aaagcaatgc
3601 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctgggttaat gacatacttg gagagcaaat
3661 tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaacctgtg gtccctgagg
3721 gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagatc
3781 tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggtctct caggaagcat aaagcaattg
3841 tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat
3901 gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga
3961 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataactactc attctatgaa cagtgcact
4021 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa
4081 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc
4141 tattttatgt ttttctgtct acttctgttg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac
4201 tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggtc attaggtctc atcctttaat
4261 gcccttaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct
4321 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg
4381 ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgtg taataatata ctgtactata taatatatca
4441 tcttttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg
4501 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agttttattt atgtatatat tttctgatt
4561 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa
4621 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttctacg
4681 tattttattt tacatagatc atattgtata tagtttagtat ctttattaat ttttattatg
4741 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt ttaaatagtt gttgagttat
4801 ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttctatttaa
4861 gtttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgtacat ttactttaat ttcttgact
4921 gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taataataaa tctgctgca
4981 actttttgcc ttctttcata atc

```

Secuencia de aminoácidos de Klotho (NP_004786) (SEQ ID NO: 2)

```

1 MPASAPPRRP RPPPPSLSL LVLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA PEAAGLFQGT
61 FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHKGASIW DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA
121 TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL
181 RELGVQPVVT LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
241 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSILP DFTSEKKFI
361 KGTAFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFS
421 GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD
481 FLSQDKMLLP KSSALFYQKL IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ
541 FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLEQEMHV THFRFSLDWA

```

601 LILPLGNQSQ VNHTILOYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 661 YALAFAYEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA WHVYNEKFRH
 721 AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ
 781 RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN
 841 SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFPGPETLE
 961 RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLLAFIAFLF FASIIISLSLI FYYSKKGRRS YK

Secuencia de ácido nucleico de beta-Klotho (NM_175737) (SEQ ID NO: 3)

Región codificante de la proteína: 98-3232

1 atcctcagtc tcccagttca agctaatacat tgacagagct ttacaatcac aagctttttac
 61 tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaagt aagccaggct gtgcggcagg
 121 atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa
 181 tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgatcatcctg tcagcactta ttctgtctacg
 241 agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac
 301 tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaatc ttttctgggg
 361 tattgggact ggagcattgc aagtgggaag gaggatggaa aaggaccttc atggatcttc
 421 tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atgggtccag
 481 tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt
 541 ttatcaatct tcaatttctt ggccaaggct tttcccgat ggaatagtaa cagttgccaa
 601 cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgttta gaaacattga
 661 acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg
 721 gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat
 781 gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatacttag tggtttggca
 841 tgggtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac
 901 tgtgggacac aacttgatca aggtcactc gaaagtgttg cataactaca acacacattt
 961 ccgcccacat cagaagggtt gggtatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa
 1021 ccggtcggaa aacacgatgg atatatccaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg
 1081 atgggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt
 1141 gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga
 1201 tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctacacacca tggctaaaat
 1261 gggacaaaat gtttcaacta atttaagaga agcgtgaaac tggattaaac tgggaatacaa
 1321 caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctgggtcaca gacagtcgtg tgaacacaga
 1381 agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgttc aagcaataag
 1441 gtttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgccgtgtct ctccgtgagt gctttgaatg
 1501 gcaggatgct tacaccatcc gccaggatt attttatgtg gatttttaaca gtaaacagaa
 1561 agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt
 1621 ttcttttaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt cctgtgtact tctcctgggg
 1681 tgtaactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggtctcg tccccacagt tcagcgatcc
 1741 tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag
 1801 gctgaaaaca cgacccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat
 1861 gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgcctg gattgggctt cggctccttc
 1921 cactggcaac ctgtccgagg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggctag
 1981 tgaggggctg aagcttgcca tctccgcgat ggtaaccctg tattatccga cccacgccc
 2041 cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggcga
 2101 ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg
 2161 gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac
 2221 ctacggggcg gcgcacaacc tgcgtgtggc ccacgcccctg gcttgccgctc tctacgacgg
 2281 gcagttcagg cctcaccagc ggggggcctg gtcgctgtcg ctgcacggcg actgggggga
 2341 acccgccaac cctatgctg actgcactg gagggcgccc gacgcttcc tgcagttcga
 2401 gatcgctggg ttcccgagc cgtcttccaa gaccggggac taccggcgag ccatgaggga
 2461 atacattgce tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgcgcg ccctcaccga
 2521 ggccgaaagg aggtgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac
 2581 taggttctgt atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca
 2641 gtttctgcag gacatcacc gctgagctc cccacgcgcg ctggctgtga ttccttgggg

ES 2 605 302 T3

```

2701 ggtgcgcaag ctgctgcggt ggggccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac
2761 cgccagtggc atcgacgacc aggcctctga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg
2821 gaagtacott caggagggtc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta
2881 ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaaccaga ttggattct tcacatctga
2941 ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagt atcagcagca ggggcttccc
3001 ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg
3061 cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccacct
3121 ggtttacttc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc
3181 aaaaaactta caacacatac cattaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct
3241 gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat ccagttcc

```

Secuencia de aminoácidos de beta-Klotho (NP_783864) (SEQ ID NO: 4)

```

1 mkpgcaagsp gnewiffstd eittryrntm sngglqrsvi lsalillrav tgfsgdgrai
61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgsiw dhfihthlkn
121 vstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
181 alvlniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfmgf drvkwitih
241 nplyvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcg qsmvsvlgwf anpihgddgy pegmrkklfs vlpifseaek
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyennp riliaengwf
421 tdsrvktedt taiymknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglly
481 vdfnsqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqqg fpcdfswgvt esvlkpesva
541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrll trpaqctdfv nikkqlmlela rmkvthyrf
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvsvseg lklgisamvt lyyphahlg lpepllhaddg
661 wlnpstaeaf qayaglcfcq lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsngndtyg aahnllvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhftrf vmheqlagsr
841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrny gdmidiyas giddqaledd
901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrkgya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqlfynk
961 vissrgfpfe nsssrscqtg entectvcf lvqkkplifl gccffstlvl llsiaifqrq
1021 krrkfwkkn lqhiplkkgk rvvs

```

Secuencia de aminoácidos (KL-D1) de dominio Klotho 1 humana (SEQ ID NO: 5)

```

58 ggt
61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
121 tgdivasdsyn nvfrdtealr elgvthyrf iswarvlpng sagvnpnregl ryyrrllerl
181 relgvqpvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfgg vkywitidnp
241 yvawhgyat grlapgirs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
301 hwinprmt d hsiqecqksl dfvlwgfakp vfidgdypes mknllssilp dfteseckfi
361 kgtadffalc fgptlsfql dphmkfrgle spnlrqllsw idlefnpqi fivengwfv
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrgllyvd
481 flsqdkmlp kssalfyqkl iekngf

```

Secuencia de aminoácidos (KL - D2) del dominio 2 de Klotho humano (SEQ ID NO: 6)

```

517 gtff cdfawgvvdn yiqvdttsq
541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfslawa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
661 ytalafaeya rlcfcqlghh vkwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwwmrwlndq
781 rnnfllypyft edekkllygt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavvpw glrkvlwlv fkygdplmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngf

```

Secuencia de aminoácidos (sin péptido señal) del dominio extracelular de Klotho (SEQ ID NO: 7)

ES 2 605 302 T3

```

28                                     epgdgaq twarfsrppa peaaglfqgt
61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfis iswarvlpng sagvpngregl ryyrrllerl
181 relgvqpvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
301 hwinprmttd hsiyecqksl dfvlgwafak vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
361 kgtadffalc fgptlsfql dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnpqi fivengwfv
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrqy sirrglfyvd
481 flsqdkmlp kssalfyqkl iekngfpplp enqplegtfp cdfawgvvnd yiqvdttsq
541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvttkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
661 ytalafaeya rlcqfelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlef digwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
781 rnnflpyft edekkligt fdfalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavpw glrkvlwkl fkygdpmi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngfpgpetle
961 rfcpeeftvc tecsffhtrk sl

```

Secuencia de aminoácidos del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 8)

1 mpasaprrp rpppslsl lllglgrr lra

Secuencia de aminoácidos del péptido señal IgG (SEQ ID NO: 9)

5 1 msvltqvlal llwltgtrc rrlra

Secuencia del ácido nucleico del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 10)

1 ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gtcca

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 11)

1 GGGGSGGGGS GGGGS

10 Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser) (SEQ ID NO: 12)

1 GGGGS

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly) (SEQ ID NO: 13)

1 G

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly Gly) (SEQ ID NO: 14)

15 1 GG

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly Ser) (SEQ ID NO: 15)

1 GS

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₂ Ser) (SEQ ID NO: 16)

1 GGS

20 Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Ala) (SEQ ID NO: 17)

1 A

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Ala Ala) (SEQ ID NO: 18)

1 AA

25 Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) dominio extracelular de Klotho del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 19)

ES 2 605 302 T3

```

1 MPASAPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGRR LRAEPDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIQYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFF CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLOQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SQSVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHFNTP
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) del dominio extracelular de Klotho del péptido señal IgG (SEQ ID NO: 20)

```

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPDGA AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
51 GTFPDGLFWA VGSAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDFTTHHPL APPGDSRNAS
101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
151 NGSAGVPNRE GLRYRRLLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA

201 NRALADHFRD YAELECFRHFQ GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRRM
301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNLSSI LPDFTSEKK
351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LKSSALFYQ KLIKNGFPP
501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLOQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
601 SQVNHTILQY YRCASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
651 NPYTALAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
751 WLAEPFGSG DYPWVMDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
851 LKFKYGDLP YIIISNGIDDG LHAEDDQLRV YMQNYINEA LKAHILDGIN
901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNFGPGPET
951 LERFCPEEFT VTECSFFHT RKSLSGGGGG SGGGGSGGGG SLKYPNASPL
1001 LGSSWGGLIH LYTATARNY HLQIHKNHVDG APHQTIYS ALMIRSEDAG
1051 FVITGVMSR RYLCMDFRGN IFGSHYFDP NCRFQHTLE NGYDVYHSPQ
1101 YHFLVSLGRA KRAFLPGMNP PPYSQFLSR NEIPLIHFNTP PIPRRHTQSA
1151 EDDSERDPLN VLKPRARMT APASCSQELP SAEDNSPMAS DPLGVVRGGR
1201 VNTHAGGTGP EGCRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos de KL-D1-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 21)

ES 2 605 302 T3

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTTHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRLGYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGG GSGGGGSGG GGSLLKYPNAS PLLGSSWGGL
551 IHLYTATARN SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM
601 SRRYLCMDFR GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGVDVYHS PQYHFLVSLG
651 RAKRAFLPGM NPPPYSQLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP
701 LNVLKPRARM TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT
751 GPEGCRPFAK FI*

```

Secuencia de aminoácidos de KL-D2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 22)

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFR
101 AIQPQIALLO EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPFIFG SGDPWVMRD
301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
351 YLEVQEMTDI TWLNPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFYKGD PMYIISNGID
401 DGLHAEDDQL RYVYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
501 HTRKSLGSGG GSGGGGSGG GGSLLKYPNAS PLLGSSWGGL IHLYTATARN
551 SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM SRRYLCMDFR

601 GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGVDVYHS PQYHFLVSLG RAKRAFLPGM
651 NPPPYSQLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP LNVLKPRARM
701 TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT GPEGCRPFAK
751 FI*

```

Secuencia de aminoácidos (KL-D1)₂-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 23)

ES 2 605 302 T3

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLELRL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTAFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIQYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW
551 DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR
601 ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLELRL RELGVQPVVT
651 LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
701 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ
751 GGQVSIALSS HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES
801 MKNLSSILP DFTSEKKFI KGTAFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE
851 SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME
901 TLKAIKLDGV DVIQYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP
951 KSSALFYQKL IEKNGFPPLP SGGGGSGGGG SGGGGSLKYP NASPLLSSW
1001 GGLIHLTYAT ARNSYHLQIH KNGHVDGAPH QTIYSALMIR SEDAGFVVIT
1051 GVMSRRYLCM DFRGNIFGSH YFDPENCREFQ HQPLENGYDV YHSPQYHFLV
1101 SLGRAKRAFL PGMNPPYSQ FLSRRNEIPL IHFNTPIPRR HTQSAEDDSE
1151 RDPLNVLKPR ARMTAPAPASC SQELPSAEDN SPMASDPLGV VRGGRVNTHA
1201 GGTGPEGCRP FAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos (KL-D2)₂-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 24)

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDF
101 AIQPIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
201 LGHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPFIFG SGDYPWVMRD
301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTLVDS EKEDPIKYND
351 YLEVQEMTDI TWLNPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFYKGDG PMYIISNGID
401 DGLHAEDDQL RVIYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
501 HTRKSLGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLVNVLWD VHHSKRLIKV
551 DGVVTKRKRS YCVDFAAIQF QIALLOEMHV THFRFSLDWA LILPLGNQSQ
601 VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
651 YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA
701 WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACF FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL
751 AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT
801 TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK
851 FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK AHILDGINLC
901 GYFAYSFNDR TAPRFLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFGSGGGGS
951 GGGSGGGGS LKYPNASPLL GSSWGGLIHL YTATARNSYH LQIHKNHVD

1001 GAPHQTIYSA LMIRSEDAGF VVITGVMSRR YLCMDFRGNI FGSHYFDPEN
1051 CRFQHQTLN GYDVYHSPQY HFLVSLGRAK RAFLPGMNPP PYSQFLSRRN
1101 EIPLIHFNT IPRRHTQSAE DDSERDPLNV LKPRARMTA PASCSQELPS
1151 AEDNSPMASD PLGVVRGGRV NTHAGGTGPE GCRPFKFI*

```

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Klotho FGF23 (R179Q) - (SEQ ID NO: 25)

ES 2 605 302 T3

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAPK
251 IGSggggsgg GSGGGGSLK EPGDGAQTWA RFSRPPAPEA AGLFQGTFFD
301 GFLWAVGSAA YQTEGGWQOH GKGASIWDTF THHPLAPPGD SRNASLPLGA
351 PSPLQPATGD VASDSYNNVF RDTEALRELG VTHYRFSISW ARVLPNGSAG
401 VPNREGLRYY RLLERLREL GVQPVVTLYH WDLPLQLQDA YGGWANRALA
451 DHFRDYAELC FRHFGGQVKY WITIDNPYVW AWHGYATGRL APGIRGSPRL
501 GYLVAHNLLL AHAKVWHLYN TSFRPTQGGQ VSIALSSHWI NPRRMTDHSI
551 KECQKSLDFV LGWFAKPVFI DGDYPESMKN NLSSILPDFT ESEKKFIKGT
601 ADFFALCFGP TLSFQLLDPH MKFRQLESPN LRQLLSWIDL EFNHPQIFIV
651 ENGWFVSGTT KRDDAKYMY LKKFIMETLK AIKLDGVDVI GYTAWSLMDG
701 FEWHRGYSIR RGLFYVDfLS QDKMLLPKSS ALFYQKLIK NGFFPLPENQ
751 PLEGTFFCDF AWGVVDNYIQ VDTTLSQFTD LNVYLWDVHH SKRLIKVDGV
801 VTKKRKSYCV DFAAIQPQIA LLQEMHVTfH RfSLDWALIL PLGNQSQVNH
851 TILQYYRCMA SELVRVNITP VVALWQPMAP NQGLPRLLAR QGAWENPYTA
901 LAFAEYARLC FQELGHVVKL WITMNEPYTR NMTYSAGHNL LKAHALAWHV
951 YNEKFRHAQN GKISIALQAD WIEPACPFfS KDKEVAERVL EFDIGWLAEP
1001 IFGSGDYPWV MRDWLNQRNN FLLPYfTEDE KKLIQGTfDF LALSHYTTIL
1051 VDSEKEDIK YNDYLEVQEM TDITWLNfPS QVAVVPWGLR KVLNWLKfKY
1101 GDLPMYIISN GIDDGLHAED DQLRVYfMQN YINEALKAH I LDGINLCGYF
1151 AYSFNDRTAP RFGLYRYAAD QFEPKASMKH YRKIIDfNGF PGPETLERFC
1201 PEEFTVCTEC SFFHTRKSL*

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -KL-D1 (SEQ ID NO: 26)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAPK
251 IQGTfPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQOHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRfSISWARV
351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQLQDAYGG
401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTfS RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVfIDGD YPESMKNfLS SILPDfTESE
551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
601 HPQIFIVENG WfVSGTTKRd DAKYMYfLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
651 AWSLMDGFfEW HRGYSIRRG L FYVDfLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
652 *

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -KL-D2 (SEQ ID NO: 27)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG

```

ES 2 605 302 T3

```

101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTLENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFPAKF
251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFQSKD KEVAERVLEF DIGWLAEPF
501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNPSQV AVVPWGLRKV LNWLFKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASKHYR KIIDSNGF*

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -(KL-D1)₂ (SEQ ID NO: 28)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
51 YHLQIHKNH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTLENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFPAKF
251 IQGTFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQOHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF QLESPNLRQ LLSWIDLEFN
601 HPQIFIVENG WFSVSGTTRD DAKYMYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
701 QGTFPDGFLW AVGSAAYQTE GGWQOHGKGA SIWDTFTHH LAPPGDSRNA
751 SLPLGAPSPL QPATGDVASD SYNNVFRDTE ALRELGVTHY RFSISWARVL
801 PNGSAGVPCR EGLRYRRL ERLRELGVQP VVTLYHWDLP QRLQDAYGGW
851 ANRALADHFR DYAEELCFRH FGGQVKYWIT DNPYVVAWHG YATGRLAPGI
901 RGSPLRGYLV AHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI LSSHWINPR
951 MTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS ILPDFTESEK
1001 KFIKGTADFF ALCFGPTLSF QLLDPMKFR QLESPNLRQ LSWIDLEFNH
1051 PQIFIVENGW FVSGTTRDD AKYMYLKKF IMETLKAIKL DGVDVIGYTA
1101 WSLMDGFEWH RGYSIRRL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF*

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -(KL-D2)₂ (SEQ ID NO: 29)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
51 YHLQIHKNH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTLENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFPAKF
251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFQSKD KEVAERVLEF DIGWLAEPF
501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNPSQV AVVPWGLRKV LNWLFKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASKHYR KIIDSNGFGT FPCDFAWGVV
701 DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLLI KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI

```

751 QPQIALQLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ SQVNHTILQY YRCMASELVR
 801 VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE NPYTALAFAE YARLCFQELG
 851 HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA LAWHVYNEKF RHAQNGKISI
 901 ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG WLAEPFSGS DYPWVMRDWL
 951 NQRNNFLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH YTTILVDSEK EDPIKYNDYL
 1001 EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW LKFKYGDLP YIISNGIDDG
 1051 LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN LCGYFAYSFN DRTAPRFGly
 1101 RYAADQFEK ASMKHYRKII DSNF*

Secuencia del ácido nucleico FGF19 (NM_005117) (SEQ ID NO: 30)

Región codificante de la proteína (464-1114)

1 gctcccagcc aagaacctcg gggccgctgc gcggtgggga ggagttcccc gaaacccggc
 61 cgctaagcga ggccctctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggg caccgccggt
 121 gggacaagaa gccgcccgcct gcctgcccgg gcccggggag ggggctgggg ctggggccgg
 181 aggcgggggtg tgagtgggtg tgtgccccgg gcggaggctt gatgcaatcc cgataagaaa
 241 tgctcggtg tcttgggcac ctaccctggt gggccgtaag gcgctactat ataaggctgc
 301 cggcccggag ccgcccgcgc gtcagagcag gagcgctgcg tccaggatct agggccacga
 361 ccatcccaac ccggcactca cagccccgca gcgcatcccg gtcgcccgcg agcctcccgc
 421 acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccaggagggt gccatgcgga gcgggtgtgt
 481 ggtggtccac gtatggatcc tggccggcct ctggctggcc gtggccgggc gcccctcgc
 541 cttctcggac gcggggcccc acgtgcacta cggctggggc gaccccatcc gcctgcccga
 601 cctgtacacc tccggccccc acgggctctc cagctgcttc ctgcgcaccc gtgcccagcg
 661 cgtcgtggac tgcgcgcggg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagtcgc
 721 tctgcggacc gtggccatca agggcgtgca cagcgtgcgg tacctctgca tgggcgccga
 781 cggcaagatg caggggctgc ttcagtactc ggaggaagac tgtgctttcg aggaggagat
 841 ccgcccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgctcccgg tctccctgag
 901 cagtgcacaa cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt cttccactct ctcatttct
 961 gcccatgctg cccatgggtc cagaggagcc tgaggacctc agggggcact tggaatctga
 1021 catgtttctc tgcgccctgg agaccgacag catggaccca tttgggcttg tcaccggact
 1081 ggaggccgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgcccg gcctcttcac
 1141 tgctgccagg ggctgtggtg cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg
 1201 agtccacgtt ctgttttagt ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt
 1261 tccattggca gtgcccagtt ctagccaata gacttgtctg atcataacat tgaagcctg
 1321 tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct
 1381 gctgcaactg ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaactcac ttcctttgga
 1441 aaaattctta tgtcaagctg aaattctcta atttttctc atcacttccc caggagcagc
 1501 cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacagggtgat ccactctgta aaacagcagg
 1561 taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttccag ggaccatttg
 1621 cccttcccaa atccctccag gccagaactg actggagcag gcatggccca ccaggcttca
 1681 ggagtagggg aagcctggag cccactcca gcctgggac aacttgagaa tccccctga
 1741 ggccagtctt gtcattggat cctcctgag aataacttgc tgcctcggtg tcactgctt
 1801 ccatctccca gccaccagc cctctgcccc aatcacatgc ctccccatg attgggcct
 1861 cccagggccc ccaccttatg tcaacctgca cttctgttgc aaaaatcagg aaaagaaaag
 1921 atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgctgtgtgg aagcagcggg ggaagacct
 1981 gaaccttttc cccagcactt ggttttccaa catgatatt atgagtaatt tttttgata
 2041 tgtacatctc ttattttctt acattattta tgccccaaa ttatatttat gtatgtaagt
 2101 gaggtttgtt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaaa aaaaaaaaa aaaaaaa

FGF19 secuencia de aminoácidos (NP_005108) (SEQ ID NO: 31)

1 MRSGCVVHV WILAGLWLA AGRPLAFSDA GPHVHYGWD PIRLRHLYTS GPHGLSSCFL
 61 RIRADGVVDC ARGQSAHSL EIKAVLRV AIKGVHVSRY LCMGADGKMQ GLLQYSEEDC
 121 AFEEEIRPDG YNVYRSEKLR LPVSLSSAKQ RQLYKNRGL PLSHFLPMLP MVPEEPEDLR
 181 GHLESDMFSS PLETDSMDPF GLVTGLEAVR SPSFEK

Secuencia del ácido nucleico FGF21 (NM_019113) (SEQ ID NO: 32)

Región codificante de la proteína 151-780

```

1 CTGTCAGCTG AGGATCCAGC CGAAAGAGGA GCCAGGCACT CAGGCCACCT GAGTCTACTC
61 ACCTGGACAA CTGGAATCTG GCACCAATTC TAAACCACTC AGCTTCTCCG AGCTCACACC
121 CCGGAGATCA CCTGAGGACC CGAGCCATTG ATGGACTCGG ACGAGACCGG GTTCGAGCAC
181 TCAGGACTGT GGGTTTCTGT GCTGGCTGGT CTTCTGCTGG GAGCCTGCCA GGCACACCCC
241 ATCCCTGACT CCAGTCCTCT CCTGCAATTC GGGGGCCAAG TCCGGCAGCG GTACCTCTAC
301 ACAGATGATG CCCAGCAGAC AGAAGCCAC CTGGAGATCA GGGAGGATGG GACGGTGGGG
361 GGCGCTGCTG ACCAGAGCCC CGAAAGTCTC CTGCAGCTGA AAGCCTTGAA GCCGGGAGTT
421 ATTCAAATCT TGGGAGTCAA GACATCCAGG TTCCTGTGCC AGCGGCCAGA TGGGGCCCTG
481 TATGATCGC TCCACTTTGA CCTGAGGCC TGCAGCTTCC GGGAGCTGCT TCTTGAGGAC
541 GGATACAATG TTTACCAATC CGAAGCCAC GGCTTCCGC TGCACCTGCC AGGGAACAAG
601 TCCCCACACC GGGACCCTGC ACCCGGAGGA CCAGCTCGCT TCCTGCCACT ACCAGGCCTG
661 CCCCCGCAC TCCCGGAGCC ACCCGGAATC CTGGCCCCC AGCCCCCGA TGTGGGCTCC
721 TCGGACCCTC TGAGCATGGT GGGACCTTCC CAGGGCCGAA GCCCAGCTA CGCTTCCTGA
781 AGCCAGAGGC TGTTTACTAT GACATCTCCT CTTTATTTAT TAGGTTATTT ATCTTATTTA
841 TTTTTTTATT TTTCTTACTT GAGATAATAA AGAGTTCCAG AGGAGAAAAA AAAAAAAAAA
901 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

```

Secuencia de aminoácidos FGF21 (NP_061986) (SEQ ID NO: 33)

```

1 MDSDETGFEH SGLWVSVLAG LLLGACQAH IPDSSPLLQF GGQVRQRYLY TDDAQQTEAH
61 LEIREDGTVG GAADQSPESL LQLKALKPGV IQILGVKTSR FLCQRPDGL YGSLHFDPEA
121 CSFRELLLED GYNVYQSEAH GLPLHLPGNK SPHRDPAPRG PARFLPLPGL PPALPEPPGI
181 LAPQPPDVGS SDPLSMVGPS QGRSPSYAS

```

Secuencia del ácido nucleico FGF23 (NM_020638) (SEQ ID NO: 34)

Región codificante de la proteína 147-902

```

1 cggaacaaaag gaggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg
61 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccagacag agtgtcagg ttcaatctca
121 gcaccagcca ctcagagcag ggcacgatgt tgggggcccg cctcaggctc tgggtctgtg
181 ccttgctgag cgtctgcagc atgagcgtcc tcagagccta tcccaatgcc tccccactgc
241 tgggtctcag ctggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc
301 acctgcagat ccacaagaat ggccatgtgg atggcgccacc ccatcagacc atctacagt
361 cctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacagggtgt atgagcagaa
421 gatacctctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc acactatttc gaccgggaga
481 actgcagggt ccaacaccag acgctggaaa acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt
541 atcacttcct ggctcagtct ggccgggcca agagagcctt cctgccaggc atgaaccacc
601 ccccgtaact ccagttcctg tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaaccccc
661 ccataaccag gcggcacacc cggagcgccg aggacgactc ggagcgggac cccctgaacg
721 tgctgaagcc ccgggcccgg atgaccccgg ccccggcctc ctgttcacag gagctcccga
781 gcgcccagga caacagcccg atggccagtg acccattagg ggtggtcagg ggcggtcag
841 tgaacacgca cgtgggggga acgggcccgg aaggctgccc ccccttcgcc aagttcatct
901 aggggtcgtg gaagggcacc ctctttaacc catccctcag caaacgcagc tcttcccaag
961 gaccagggtc cttgacgttc cgaggatggg aaagggtgaca ggggcatgta tgggaatttgc
1021 tgettctctg ggttcccttc cacaggaggt cctgtgagaa ccaaccttgc aggcccaagt
1081 catgggggtt caccgccttc ctcaactccat atagaacacc tttcccaata ggaaaccccc
1141 acaggtaaac tagaaatttc cccttcatga aggtagagag aagggggtct tcccaacata
1201 tttctcttcc ttgtgcctct cctctttatc actttttaagc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa
1261 aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttccctgag ctcaagactt tgaagggtga ggggaagagga
1321 aatcgagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc

```

```

1381 cactggcatt tgagtgtgca aaccttgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaaa
1441 acactacttt caagccttcg ttcttccttg agcatctctg gggaagagct gtcaaaagac
1501 tgggtgtagg ctggtgaaaa cttgacagct agacttgatg cttgctgaaa tgaggcagga
1561 atcataatag aaaactcagc ctccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctccct
1621 ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggcccactc tgttcccaag cagttcatga
1681 tacagcctca ccttttgccc ccactctctg tttttgaaaa tttggctcaa ggaataaata
1741 gcttttacac tggctcacga aaatctgccc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata
1801 aattccaact ctccaaagag gcatttaatt aaggctctac ttccagggtg agtaggaatc
1861 cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct
1921 ctgggttagg tttctgtggt actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcatc
1981 aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac
2041 atggctcaggc tctgtctgtt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggct cttcgattag
2101 ttaaaactct cctaggctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttggtgcat
2161 taaatgaagc cttaccccat tactgcggtt ctctctgtaa gggggctcca ttttctctcc
2221 tctctttaaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtcgat tcaacaacag
2281 cttcttccca gtcacttttt tttttctcac tgccatcaca tactaacctt atactttgat
2341 ctattctttt tggttatgag agaaatggtt ggcaactggt tttacctgat ggttttaagc
2401 tgaacttgaa ggaactggtt ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc
2461 catgcatggc aaatatttta atatttctgt tttcatttcc tgttggaaat attatcctgc
2521 ataataagta ttggaggctc ctcaagtcaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag
2581 ttgtaacttc acaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata
2641 gctcctacaa tttcttatat cctctgctat gtggcagtat ttatttattt atttgggaag
2701 ttgcttatcc ttctatatat atagatatat ataaaaatgt aacctctttt tctttcttcc
2761 tgttttaaat aaaaaataaaa tttatctcag cttctgttag cttatcctct ttgtagtact
2821 acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggaggggaa cattagggaa
2881 atccagagaa ggcaaaattg aaaaaaagat tttagaattt taaaattttc aaagattttc
2941 tccattcata aggagactca atgattttta ttgatctaga cagaattatt taagttttat
3001 caatattgga tttctggt

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (NP_065689) (SEQ ID NO: 35)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs YHLQIHKNHG
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs YHLQIHKNHG
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

Secuencia de aminoácidos del dominio beta-klotho humano 1 (b-KL-D1) (SEQ ID NO: 37)

```

77 ydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgsiw dhfihthlkn
121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystilld
181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfcmfg drvkywitih
241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvq hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcoq qsmvsvlgwf anpihgddgy pegmrklfs vlpifseae
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyennp riliaengwf
421 tdsrvktedt taiymknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengf

```

Secuencia de aminoácidos del dominio beta-klotho humano 2 (b-KL-D2) (SEQ ID NO: 38)

```

571                                     trpaqctdfv nikkqlemmla rmkvthyrfa
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyyphthahlg lpepllhadr
661 wlnpstaeaf qayaglcfcg lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsngndtyg aahnlllvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrrny gdmldiyitas giddqaledd
901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrkgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
961 vissrgf

```

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Beta-Klotho (sin péptido señal) (SEQ ID NO: 39)

```

52                                     gfsqdgrai
61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdqkqpsiw dhfihtlkn
121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqnfg drvkywiti
241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvq hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcc qsmvsvlgwf anpihgddgy pegmrkkkfs vlpifseae
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleyennp riliaengwf
421 tdsrvkted taiymknfl sqvlqairld eirvfygtaw slldgfewqd aytirrglly
481 vdfnsqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgq fpcdfswgvt esvlkpesva
541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrk trpaqctdfv nikkqlemmla rmkvthyrfa
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyyphthahlg lpepllhadr
661 wlnpstaeaf qayaglcfcg lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsngndtyg aahnlllvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgv kllrwvrrny gdmldiyitas giddqaledd
901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrkgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
961 vissrgfpfe nsssrscqtq entectvcif lvqkkpl

```

Secuencia de aminoácidos sKlotho sin péptido señal - FGF23 (sin péptido señal) (SEQ ID NO: 40)

```

                                     EPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHKGASIW DTFTTHPLAP
101 PGDSRNALP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFSV GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQF QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSKQDKKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW

```

ES 2 605 302 T3

```

851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLL G SSWGGLIHL TATARN SYHL QIHKN GHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHOTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTP I
1151 PRRHTRS AED DSERDPLNVL KPRARMT PAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos sKlotho sin péptido señal -FGF23 (R179Q) (sin péptido señal) (SEQ ID NO: 41)

```

EPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGIFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQ P QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLL G SSWGGLIHL TATARN SYHL QIHKN GHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHOTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTP I
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMT PAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

FGF23 sin péptido señal (SEQ ID NO: 42)

```

YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN SYHLQIHKN GH
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

FGF23(R179Q) sin péptido señal (SEQ ID NO: 43)

```

YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN SYHLQIHKN GH
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL

121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

sKlotho con péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 44)

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTTHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SL

```

sKlotho con IgG péptido señal (SEQ ID NO: 45)

```

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
51 GTFPDGFLWA VGSAAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDFTTHPL APPGDSRNAS
101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
151 NGSAGVPNRE GLRYYRLLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
201 NRALADHFRD YAELECFRHFQ GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRM
301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNLSSI LPDFTSEKK
351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPCLRQLL SWIDLEFNHP
401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIKNGFPFP
501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLOEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
651 NPYTALAFAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
751 WLAEPFGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
851 LKFKYGDLPY YIISNGIDDG LHAEDDQLRV YMQNYINEA LKAHILDGIN
901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGFPGPET
951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSL*

```

sKlotho-FGF23-FcLALA v1 (SEQ ID NO: 46)

```

1 ATGCCCCCCA GCGCCCCGCC GCGCCGCCG CGGCCGCCG CGCCGTCGCT GTCGCTGCTG

```

61	CTGGTGCTGC	TGGGCCCTGGG	CGGCCGCCCG	CTGCGTGCGG	AGCCGGGCGA	CGGCGCGCAG
121	ACCTGGGCCC	GTTTCTCGCG	GCCTCCTGCC	CCCAGAGCCG	CGGGCCTCTT	CCAGGGCACC
181	TTCCCCGACG	GCTTCTCTG	GGCCGTGGGC	AGCGCCGCT	ACCAGACCGA	GGGCGGCTGG
241	CAGCAGCACG	GCAAGGGTGC	GTCCATCTGG	GATACGTTCA	CCCACCACCC	CCTGGCACCC
301	CCGGGAGACT	CCCGGAACGC	CAGTCTGCCG	TTGGGCGCCC	CGTCGCCGCT	GCAGCCCGCC
361	ACCGGGGACG	TAGCCAGCGA	CAGCTACAAC	AACGTCTTCC	CGCAGACGGA	GGCGCTGCGC
421	GAGCTCGGGG	TACTCACTA	CCGCTTCTCC	ATCTCGTGGG	CGCGAGTGCT	CCCCAATGGC
481	AGCGCGGGCG	TCCCCAACCG	CGAGGGGCTG	CGCTACTACC	GGCGCCTGCT	GGAGCGGCTG
541	CGGGAGCTGG	GCGTGAGGCC	CGTGGTCACC	CTGTACCACT	GGGACCTGCC	CCAGCGCCTG
601	CAGGACGCCT	ACGGCGGCTG	GGCCAACCGC	GCCCTGGCCG	ACCACTTCAG	GGATTACGCG
661	GAGCTCTGCT	TCCGCCACTT	CGGCGGTGAG	GTCAAGTACT	GGATCACCAT	CGACAACCCC
721	TACGTGGTGG	CCTGGCACGG	CTACGCCACC	GGGCGCCTGG	CCCCCGGCAT	CCGGGGCAGC
781	CCGCGGCTCG	GGTACCTGGT	GGCGCACAAAC	CTCCTCCTGG	CTCATGCCAA	AGTCTGGCAT
841	CTCTACAATA	CTTCTTTCCG	TCCCACTCAG	GGAGGTGAGG	TGTCCATTGC	CCTAAGCTCT
901	CAGTGGATCA	ATCCTCGAAG	AATGACCGAC	CACAGCATCA	AAGAATGTCA	AAAATCTCTG
961	GACTTTGTAT	TAGGTTGGTT	TGCCAAACCC	GTATTTATTG	ATGGTGACTA	TCCCAGAGAG
1021	ATGAAGAATA	ACCTTTCATC	TATTCTGCCT	GATTTTACTG	AATCTGAGAA	AAAGTTCATC
1081	AAAGGAACTG	CTGACTTTTT	TGCTCTTTGC	TTTGGACCCA	CCTTGAGTTT	TCAACTTTTG
1141	GACCCTCACA	TGAAGTTCCG	CCAATTGGAA	TCTCCCAACC	TGAGGCAACT	GCTTTCCTGG
1201	ATTGACCTTG	AATTTAACCA	TCCTCAAATA	TTTATTGTGG	AAAATGGCTG	GTTTGTCTCA
1261	GGGACCACCA	AGAGAGATGA	TGCCAAATAT	ATGTATTACC	TCAAAAAGTT	CATCATGGAA
1321	ACCTTAAAAG	CCATCAAGCT	GGATGGGGTG	GATGTCATCG	GGTATACCGC	ATGGTCCCTC
1381	ATGGATGGTT	TCGAGTGGCA	CAGAGGTTAC	AGCATCAGGC	GTGGACTCTT	CTATGTTGAC
1441	TTTCTAAGCC	AGGACAAGAT	GTTGTTGCCA	AAGTCTTCAG	CCTTGTCTCA	CCAAAAGCTG
1501	ATAGAGAAAA	ATGGCTTCCC	TCCTTTACCT	GAAAATCAGC	CCCTAGAAGG	GACATTTCCC
1561	TGTGACTTTG	CTTGGGGAGT	TGTTGACAAC	TACATTCAAG	TAGATACCAC	TCTGTCTCAG
1621	TTTACCAGAC	TGAATGTTTA	CCTGTGGGAT	GTCCACCACA	GTAAAAGGCT	TATTAAAGTG
1681	GATGGGGTTG	TGACCAAGAA	GAGGAAATCC	TACTGTGTTG	ACTTTGCTGC	CATCCAGCCC
1741	CAGATCGCTT	TACTCCAGGA	AATGCACGTT	ACACATTTTC	GCTTCFCCCT	GGACTGGGCC
1801	CTGATTCTCC	CTCTGGGTAA	CCAGTCCCAG	GTGAACCACA	CCATCCTGCA	GTACTATCGC
1861	TGCATGGCCA	GCGAGCTTGT	CCGTGTCAAC	ATCACCACAG	TGGTGGCCCT	GTGGCAGCCT
1921	ATGGCCCCGA	ACCAAGGACT	GCCGCGCCTC	CTGGCCAGGC	AGGGCGCCTG	GGAGAACCCC
1981	TACACTGCC	TGGCCTTTGC	AGAGTATGCC	CGACTGTGCT	TTCAAGAGCT	CGGCCATCAC
2041	GTCAAGCTTT	GGATAACGAT	GAATGAGCCG	TATACAAGGA	ATATGACATA	CAGTGCTGGC
2101	CACAACCTTC	TGAAGGCCCA	TGCCCTGGCT	TGGCATGTGT	ACAATGAAAA	GTTTAGGCAT
2161	GCTCAGAATG	GGAAAATATC	CATAGCCTTG	CAGGCTGATT	GGATAGAACC	TGCCTGCCCT
2221	TTCTCCCAA	AGGACAAAGA	GGTGGCCGAG	AGAGTTTTTG	AATTTGACAT	TGGCTGGCTG
2281	GCTGAGCCCA	TTTTCGGCTC	TGGAGATTAT	CCATGGGTGA	TGAGGGACTG	GCTGAACCAA
2341	AGAAACAATT	TTCTTCTTCC	TTATTTCACT	GAAGATGAAA	AAAAGCTAAT	CCAGGGTACC
2401	TTTGACTTTT	TGGCTTTAAG	CCATTATACC	ACCATCCTTG	TAGACTCAGA	AAAAGAAGAT
2461	CCAATAAAAT	ACAATGATTA	CCTAGAAGTG	CAAGAAATGA	CCGACATCAC	GTGGCTCAAC
2521	TCCCCAGTC	AGGTGCGCGT	AGTGCCCTGG	GGGTTGCGCA	AAGTGCTGAA	CTGGCTGAAG
2581	TTCAAGTACG	GAGACCTCCC	CATGTACATA	ATATCCAACG	GAATCGATGA	CGGGCTGCAT
2641	GCTGAGGACG	ACCAGCTGAG	GGTGTATTAT	ATGCAGAATT	ACATAAACGA	AGCTCTCAAA
2701	GCCACATAC	TGGATGGTAT	CAATCTTTGC	GGATACTTTG	CTTATTCGTT	TAACGACCGC
2761	ACAGCTCCGA	GGTTTGGCCT	CTATCGTTAT	GCTGCAGATC	AGTTTGAGCC	CAAGGCATCC
2821	ATGAAACATT	ACAGGAAAAT	TATTGACAGT	AATGGTTTCC	CGGGCCCAGA	AACTCTGGAA
2881	AGATTTTGTG	CAGAAGAATT	CACCGTGTGC	ACTGAGTGCA	GTTTTTTTCA	CACCCGAAAG
2941	TCTTTAGGAT	CCGGAGGTGG	AGGTTTCAGGA	GGTGGAGGTT	CAGGAGGTGG	AGGTTCACTT
3001	AAGTATCCCA	ATGCCTCCCC	ACTGCTCGGC	TCCAGCTGGG	GTGGCCTGAT	CCACCTGTAC
3061	ACAGCCACAG	CCAGGAACAG	CTACCACCTG	CAGATCCACA	AGAATGGCCA	TGTGGATGGC
3121	GCACCCCATC	AGACCATCTA	CAGTGCCTTG	ATGATCAGAT	CAGAGGATGC	TGGCTTTGTG
3181	GTGATTACAG	GTGTGATGAG	CAGAAGATAC	CTCTGCATGG	ATTTTCAGAGG	CAACATTTTT
3241	GGATCACACT	ATTTGACCCC	GGAGAAGTGC	AGGTTCCAAC	ACCAGACGCT	GGAAAACGGG
3301	TACGACGTCT	ACCACTCTCC	TCAGTATCAC	TTCTGGTCA	GTCTGGGCCG	GGCGAAGAGA
3361	GCCTTCCTGC	CAGGCATGAA	CCCACCCCG	TACTCCAGT	TCCTGTCCCG	GAGGAACGAG
3421	ATCCCCCTAA	TTCACTTCAA	CACCCCATTA	CCACGGCGGC	ACACCCAGAG	CGCCGAGGAC

ES 2 605 302 T3

```

3481 GACTCGGAGC GGGACCCCTT GAACGTGCTG AAGCCCCGGG CCCGGATGAC CCCGGCCCCG
3541 GCCTCCTGTT CACAGGAGCT CCCGAGCGCC GAGGACAACA GCGCGATGCG CAGTGACCCA
3601 TTAGGGGTGG TCAGGGGCGG TCGAGTGAAC ACGCACGCTG GGGGAACGGG CCCGGAAGGC
3661 TGCCGCCCCCT TCGCCAAGTT CATCGGAGGT GGAGGTTCAA AAACCCACAC GTGTCCTCCT
3721 TGTCCTGCCC CAGAAGCAGC AGGTGGTCCA TCAGTTTTTC TTTTCCCTCC CAAACCCAAG
3781 GATACGCTGA TGATCTCTCG CACGCTGAG GTGACATGCG TCGTAGTAGA CGTGAGCCAC
3841 GAAGATCCCG AGGTGAAGTT CAATTGGTAT GTGGACGGAG TAGAAGTGCA TAACGCGAAA
3901 ACTAAGCCGC GCGAGGAACA ATATAACAGT ACTTACAGGG TGGTATCCGT GCTCACAGTC
3961 CTGCACCAGG ACTGGCTGAA CGGTAAGGAA TACAAGTGCA AAGTAAGCAA CAAGGCACTT
4021 CCCGCGCCTA TTGAGAAAAC AATCTCCAAG GCGAAGGGAC AACCAGAGA ACCTCAGGTT
4081 TACACTCTCC CGCCTTCCAG GGAAGAGATG ACCAAAAATC AAGTTTCCCT GACTTGCCCTC
4141 GTCAAAGGAT TCTACCCTTC CGACATTGCT GTTGAATGGG AAAGCAATGG ACAACCAGAG
4201 AACAACCTACA AGACAACACC CCCGGTGTCT GATAGTGACG GATCTTTCTT TCTCTACTCA
4261 AAGCTGACCG TGGATAAGTC CAGGTGGCAG CAGGGAAACG TGTTTTCTCT CTCTGTCTATG
4321 CATGAAGCGC TGCATAATCA CTATACCCAG AAGTCTCTGA GCTTGAGCCC AGGCAAGTAA

```

sKlotho-FGF23-FcLALA v1 (SEQ ID NO: 47)

```

1 MPASAPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHGGKASIW DTFTTHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGIFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQDKKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLL GSSWGGLIHL TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFIGG GSKTHTCPP CPAPEAAGGP
1251 SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK
1301 TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK
1351 AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE
1401 NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ
1451 KSLSLSPGK*

```

sKlotho-FGF23-FcLALA v2 (SEQ ID NO: 48)

```

1 ATGCCCCGCC GCGCCCCGCC GCGCCCCGCC CGGCCGCCG CGCCGTCGCT GTCGCTGCTG
61 CTGGTGCTGC TGGGCCTGGG CGGCCGCCG CTGCGTGCGG AGCCGGGCGA CGGCGCGCAG
121 ACCTGGGCCC GTTCTCTCGC GCCTCCTGCC CCCGAGGCCG CGGGCCTCTT CCAGGGCACC

```

181	TTCCCCGACG	GCTTCCTCTG	GGCCGTGGGC	AGCGCCGCCT	ACCAGACCGA	GGGCGGCTGG
241	CAGCAGCAGC	GCAAGGGTGC	GTCCATCTGG	GATACGTTCA	CCCACCACCC	CCTGGCACCC
301	CCGGGAGACT	CCCGGAACGC	CAGTCTGCCG	TTGGGCGCCC	CGTCGCCGCT	GCAGCCCGCC
361	ACCGGGGACG	TAGCCAGCGA	CAGCTACAAC	AACGTCTTCC	CGCAGACGGA	GGCGCTGCGC
421	GAGCTCGGGG	TCACTCACTA	CCGCTTCTCC	ATCTCGTGGG	CGCGAGTGCT	CCCCAATGGC
481	AGCGCGGGCG	TCCCCAACCG	CGAGGGGCTG	CGCTACTACC	GGCGCCTGCT	GGAGCGGCTG
541	CGGGAGCTGG	GCGTGACGCC	CGTGGTCACC	CTGTACCAC	GGGACCTGCC	CCAGCGCCTG
601	CAGGACGCCT	ACGGCGGCTG	GGCCAACCGC	GCCCTGGCCG	ACCACTTCAG	GGATTACGCG
661	GAGCTCTGCT	TCCGCCACTT	CGGCGGTGAG	GTCAAGTACT	GGATCACCAT	CGACAACCCC
721	TACGTGGTGG	CCTGGCACGG	CTACGCCACC	GGGCGCCTGG	CCCCCGGCAT	CCGGGGCAGC
781	CCGCGGCTCG	GGTACCTGGT	GGCGCACAAAC	CTCCTCCTGG	CTCATGCCAA	AGCTGGGCAT
841	CTCTACAATA	CTTCTTTCCG	TCCCACTCAG	GGAGGTCAGG	TGTCCATTGC	CCTAAGCTCT
901	CACTGGATCA	ATCCTCGAAG	AATGACCGAC	CACAGCATCA	AAGAATGTCA	AAAATCTCTG
961	GACTTTGTAC	TAGGTTGGTT	TGCCAAACCC	GTATTTATTG	ATGGTGACTA	TCCCGAGAGC
1021	ATGAAGAATA	ACCTTTCATC	TATTCTGCCT	GATTTTACTG	AATCTGAGAA	AAAGTTCATC
1081	AAAGGAACTG	CTGACTTTTT	TGCTCTTTGC	TTTGGACCCA	CCTTGAGTTT	TCAACTTTTG
1141	GACCCTCACA	TGAAGTTCCG	CCAATTGGAA	TCTCCCAACC	TGAGGCAACT	GCTTTCCTGG
1201	ATTGACCTTG	AATTTAACCA	TCCTCAAATA	TTTATTGTGG	AAAATGGCTG	GTTTGTCTCA
1261	GGGACCAACA	AGAGAGATGA	TGCCAAATAT	ATGTATTACC	TCAAAAAGTT	CATCATGGAA
1321	ACCTTAAAAG	CCATCAAGCT	GGATGGGGTG	GATGTCATCG	GGTATACCGC	ATGGTCCCTC
1381	ATGGATGGTT	TCGAGTGGCA	CAGAGGTTAC	AGCATCAGGC	GTGGACTCTT	CTATGTTGAC
1441	TTTCTAAGCC	AGGACAAGAT	GTTGTTGCCA	AAGTCTTCAG	CCTTGTTCTA	CCAAAAGCTG
1501	ATAGAGAAAA	ATGGCTTCCC	TCCTTTACCT	GAAAATCAGC	CCCTAGAAGG	GACATTTCCC
1561	TGTGACTTTG	CTTGGGGAGT	TGTTGACAAC	TACATTCAG	TAGATACCAC	TCTGTCTCAG
1621	TTTACCGACC	TGAATGTTTA	CCTGTGGGAT	GTCCACCACA	GTAAGAGGCT	TATTAAAGTG
1681	GATGGGGTTG	TGACCAAGAA	GAGGAAATCC	TACTGTGTTG	ACTTTGCTGC	CATCCAGCCC
1741	CAGATCGCTT	TACTCCAGGA	AATGCACGTT	ACACATTTTC	GCTTCTCCCT	GGACTGGGCC
1801	CTGATTCTCC	CTCTGGGTAA	CCAGTCCCAG	GTGAACCACA	CCATCCTGCA	GTACTATCGC
1861	TGCATGGCCA	GCGAGCTTGT	CCGTGTCAAC	ATCACCCCAG	TGGTGGCCCT	GTGGCAGCCT
1921	ATGGCCCCGA	ACCAAGGACT	GCCGCGCCTC	CTGGCCAGGC	AGGGCGCCTG	GGAGAACCCC
1981	TACACTGCCC	TGGCCTTTGC	AGAGTATGCC	CGACTGTGCT	TTCAAGAGCT	CGGCCATCAC
2041	GTCAAGCTTT	GGATAACGAT	GAATGAGCCG	TATACAAGGA	ATATGACATA	CAGTGCTGGC
2101	CACAACCTTC	TGAAGGCCCA	TGCCCTGGCT	TGGCATGTGT	ACAATGAAAA	GTTTAGGCAT
2161	GCTCAGAATG	GGAAAATATC	CATAGCCTTG	CAGGCTGATT	GGATAGAACC	TGCCTGCCCT
2221	TTCTCCCAAA	AGGACAAAGA	GGTGCCCGAG	AGAGTTTTGG	AATTTGACAT	TGGCTGGCTG
2281	GCTGAGCCCA	TTTTCGGCTC	TGGAGATTAT	CCATGGGTGA	TGAGGGACTG	GCTGAACCAA
2341	AGAAACAATT	TTCTTCTTCC	TTATTTCACT	GAAGATGAAA	AAAAGCTAAT	CCAGGGTACC
2401	TTTGACTTTT	TGGCTTTAAG	CCATTATACC	ACCATCCTTG	TAGACTCAGA	AAAAGAAGAT
2461	CCAATAAAAT	ACAATGATTA	CCTAGAAGTG	CAAGAAATGA	CCGACATCAC	GTGGCTCAAC
2521	TCCCCCAGTC	AGGTGGCGGT	AGTGCCCTGG	GGGTTGCGCA	AAGTGCTGAA	CTGGCTGAAG
2581	TTCAAGTACG	GAGACCTCCC	CATGTACATA	ATATCCAACG	GAATCGATGA	CGGGCTGCAT
2641	GCTGAGGACG	ACCAGCTGAG	GGTGTATTAT	ATGCAGAATT	ACATAAACGA	AGCTCTCAAA
2701	GCCCACATAC	TGGATGGTAT	CAATCTTTGC	GGATACTTTG	CTTATTCGTT	TAACGACCGC
2761	ACAGCTCCGA	GGTTTGGCCT	CTATCGTTAT	GCTGCAGATC	AGTTTGAGCC	CAAGGCATCC
2821	ATGAAACATT	ACAGGAAAAT	TATTGACAGC	AATGGTTTCC	CGGGCCGAGA	AACTCTGGAA
2881	AGATTTTGTG	CAGAAGAATT	CACCGTGTGT	ACTGAGTGCA	GTTTTTTTCA	CACCCGAAAG
2941	TCTTTAGGAT	CCGGAGGTGG	AGGTTCAAGG	GGTGGAGGTT	CAGGAGGTGG	AGGTTCACTT
3001	AAGTATCCCA	ATGCCTCCCC	ACTGCTCGGC	TCCAGCTGGG	GTGGCCTGAT	CCACCTGTAC
3061	ACAGCCACAG	CCAGGAACAG	CTACCACCTG	CAGATCCACA	AGAATGGCCA	TGTGGATGGC
3121	GCACCCCATC	AGACCATCTA	CAGTGCCCTG	ATGATCAGAT	CAGAGGATGC	TGGCTTTGTG
3181	GTGATTACAG	GTGTGATGAG	CAGAAGATAC	CTCTGCATGG	ATTTTCAGAG	CAACATTTTT
3241	GGATCACACT	ATTTTCGACCC	GGAGAAGTGC	AGGTTCCAAC	ACCAGACGCT	GGAAAACGGG
3301	TACGACGTCT	ACCACTCTCC	TCAGTATCAC	TTCTTGGTCA	GTCTGGGCCG	GGCGAAGAGA
3361	GCCTTCCTGC	CAGGCATGAA	CCCACCCCGG	TACTCCAGT	TCCTGTCCCG	GAGGAACGAG
3421	ATCCCCCTAA	TTCACCTCAA	CACCCCATTA	CCACGGCGGC	ACACCCAGAG	CGCCGAGGAC
3481	GACTCGGAGC	GGGACCCCTT	GAACGTGCTG	AAGCCCCGGG	CCCGGATGAC	CCCGCCCCCG
3541	GCCTCCTGTT	CACAGGAGCT	CCCAGAGCGC	GAGGACAACA	GCCCAGTGGC	CAGTGACCCA

ES 2 605 302 T3

```

3601 TTAGGGGTGG TCAGGGGCGG TCGAGTGAAC ACGCACGCTG GGGGAACGGG CCCGGAAGGC
3661 TGCCGCCCTT TCGCCAAGTT CATCGGAGGT GGAGGTTTCA GCCCAGAAGC AGCAGGTGGT
3721 CCATCAGTTT TTCTTTTCCC TCCCAAACCC AAGGATACGC TGATGATCTC TCGCACGCCT
3781 GAGGTGACAT GCGTCGTAGT AGACGTGAGC CACGAAGATC CCGAGGTGAA GTTCAATTGG
3841 TATGTGGACG GAGTAGAAGT GCATAACGCG AAAACTAAGC CGCGCGAGGA ACAATATAAC
3901 AGTACTTACA GGGTGGTATC CGTGCTCACA GTCCTGCACC AGGACTGGCT GAACGGTAAG
3961 GAATACAAGT GCAAAGTAAG CAACAAGGCA CTTCCCGCGC CTATTGAGAA AACAATCTCC
4021 AAGGCGAAGG GACAACCAAG AGAACCTCAG GTTTACACTC TCCCGCCTTC CAGGGAAGAG
4081 ATGACCAAAA ATCAAGTTTC CCTGACTTGC CTCGTCAAAG GATTCTACCC TTCCGACATT
4141 GCTGTTGAAT GGGAAAGCAA TGGACAACCA GAGAACAAC AACAAGAAC ACCCCCGGTG
4201 CTGGATAGTG ACGGATCTTT CTTTCTCTAC TCAAAGCTGA CCGTGGATAA GTCCAGGTGG
4261 CAGCAGGGAA ACGTGTTCCT CTGCTCTGTC ATGCATGAAG CGCTGCATAA TCACTATACC
4321 CAGAAGTCTC TGAGCTTGAG CCCAGGCAAG TAA

```

sKlotho-FGF23-FcLALA v2 (SEQ ID NO: 49)

```

1 MPASAPRRRP RPPPPSLSL LVLLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHKGKASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAPK VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFSV GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLEYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILOYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNOGLPRL
651 LARQGAWENP YALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHL TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPF YSQFLSRRNE IPLIHENTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFIGG GGSAPAAAGG PSVFLFPPKP
1251 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
1301 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
1351 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
1401 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
1451 *

```

FGF23-FcLALA v1 (SEQ ID NO: 50)

```

1 ATGTTGGGGG CCCGCCTCAG GCTCTGGGTC TGTGCCTTGT GCAGCGTCTG CAGCATGAGC
61 GTCCTCAGAG CCTATCCCAA TGCCTCCCCA CTGCTCGGCT CCAGCTGGGG TGGCCTGATC
121 CACCTGTACA CAGCCACAGC CAGGAACAGC TACCACCTGC AGATCCACAA GAATGGCCAT
181 GTGGATGGCG CACCCCATCA GACCATCTAC AGTGCCCTGA TGATCAGATC AGAGGATGCT
241 GGCTTTGTGG TGATTACAGG TGTGATGAGC AGAAGATACC TCTGCATGGA TTTCAGAGGC

```

```

301 AACATTTTGG GATCACACTA TTTCGACCCG GAGAACTGCA GGTTCACAACA CCAGACGCTG
361 GAAAACGGGT ACGACGTCTA CCACTCTCCT CAGTATCACT TCCTGGTCAG TCTGGGCCGG
421 GCGAAGAGAG CCTTCCTGCC AGGCATGAAC CCACCCCGGT ACTCCAGTT CCTGTCCCGG
481 AGGAACGAGA TCCCCCTAAT TCACTTCAAC ACCCCCATAC CACGGCGGCA CACCCAGAGC
541 GCCGAGGACG ACTCGGAGCG GGACCCCTG AACGTGCTGA AGCCCCGGGC CCGGATGACC
601 CCGGCCCGCG CCTCCTGTTC ACAGGAGCTC CCGAGCGCCG AGGACAACAG CCCGATGGCC
661 AGTGACCCAT TAGGGGTGGT CAGGGGCGGT CGAGTGAACA CGCACGCTGG GGGAACGGGC
721 CCGGAAGGCT GCCGCCCTT CGCCAAGTTC ATCGGAGGTG GAGGTTCAAA AACCACACG
781 TGTCCTCCTT GTCCTGCCCC AGAAGCAGCA GGTGGTCCAT CAGTTTTTCT TTTCCCTCCC
841 AAACCCAGG ATACGCTGAT GATCTCTCGC ACGCCTGAGG TGACATGCGT CGTAGTAGAC
901 GTGAGCCACG AAGATCCCGA GGTGAAGTTC AATTGGTATG TGGACGGAGT AGAAGTGCAT
961 AACGCGAAAA CTAAGCCGCG CGAGGAACAA TATAACAGTA CTTACAGGGT GGTATCCGTG
1021 CTCACAGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAC GGTAAGGAAT ACAAGTGCAA AGTAAGCAAC
1081 AAGGCATTC CCGCGCCTAT TGAGAAAAACA ATCTCCAAGG CGAAGGGACA ACCAAGAGAA
1141 CCTCAGGTTT ACACTCTCCC GCCTTCCAGG GAAGAGATGA CCAAAAATCA AGTTTCCCTG
1201 ACTTGCCCTG TCAAAGGATT CTACCCTTCC GACATTGCTG TTGAATGGGA AAGCAATGGA
1261 CAACCAGAGA ACAACTACAA GACAACACCC CCGGTGCTGG ATAGTGACGG ATCTTTCTTT
1321 CTCTACTCAA AGCTGACCGT GGATAAGTCC AGGTGGCAGC AGGGAAACGT GTTTTCCTGC
1381 TCTGTCATGC ATGAAGCGCT GCATAATCAC TATACCCAGA AGTCTCTGAG CTTGAGCCCA
1441 GGCAAGTAA

```

FGF23(R179Q)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 51)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFKAF
251 IGGGGSKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK*

```

FGF23-FcLALA v2 (SEQ ID NO: 52)

```

1 ATGTTGGGGG CCCGCCTCAG GCTCTGGGTC TGTGCCTTGT GCAGCGTCTG CAGCATGAGC
61 GTCCTCAGAG CCTATCCCAA TGCTCCCCA CTGCTCGGCT CCAGCTGGGG TGGCCTGATC
121 CACCTGTACA CAGCCACAGC CAGGAACAGC TACCACCTGC AGATCCCAA GAATGGCCAT
181 GTGGATGGCG CACCCCATCA GACCATCTAC AGTGCCCTGA TGATCAGATC AGAGGATGCT
241 GGCTTTGTGG TGATTACAGG TGTGATGAGC AGAAGATACC TCTGCATGGA TTTCAGAGGC
301 AACATTTTGG GATCACACTA TTTCGACCCG GAGAACTGCA GGTTCACAACA CCAGACGCTG
361 GAAAACGGGT ACGACGTCTA CCACTCTCCT CAGTATCACT TCCTGGTCAG TCTGGGCCGG
421 GCGAAGAGAG CCTTCCTGCC AGGCATGAAC CCACCCCGGT ACTCCAGTT CCTGTCCCGG
481 AGGAACGAGA TCCCCCTAAT TCACTTCAAC ACCCCCATAC CACGGCGGCA CACCCAGAGC
541 GCCGAGGACG ACTCGGAGCG GGACCCCTG AACGTGCTGA AGCCCCGGGC CCGGATGACC
601 CCGGCCCGCG CCTCCTGTTC ACAGGAGCTC CCGAGCGCCG AGGACAACAG CCCGATGGCC
661 AGTGACCCAT TAGGGGTGGT CAGGGGCGGT CGAGTGAACA CGCACGCTGG GGGAACGGGC
721 CCGGAAGGCT GCCGCCCTT CGCCAAGTTC ATCGGAGGTG GAGGTTGAGC CCCAGAAGCA
781 GCAGGTGGTC CATCAGTTT TCTTTTCCCT CCCAAACCCA AGGATACGCT GATGATCTCT
841 CGCACGCCTG AGGTGACATG CGTCGTAGTA GACGTGAGCC ACGAAGATCC CGAGGTGAAG
901 TTCAATTGGT ATGTGGACGG AGTAGAAGTG CATAACGCGA AACTAAGCC GCGCGAGGAA
961 CAATATAACA GTACTTACAG GGTGGTATCC GTGCTCACAG TCCTGCACCA GGACTGGCTG
1021 AACGGTAAGG AATACAAGTG CAAAGTAAGC AACAAAGCAC TTCCCGCGCC TATTGAGAAA

```

```

1081 ACAATCTCCA AGGCGAAGGG ACAACCAAGA GAACCTCAGG TTTACACTCT CCCGCCCTTCC
1141 AGGGAAGAGA TGACCAAAAA TCAAGTTTCC CTGACTTGCC TCGTCAAAGG ATTCTACCCCT
1201 TCCGACATTG CTGTTGAATG GGAAAGCAAT GGACAACCAG AGAACAACATA CAAGACAACA
1261 CCCCCGGTGC TGGATAGTGA CGGATCTTTC TTTCTCTACT CAAAGCTGAC CGTGGATAAG
1321 TCCAGGTGGC AGCAGGGAAA CGTGTCTTCC TGCTCTGTCA TGCATGAAGC GCTGCATAAT
1381 CACTATACCC AGAAGTCTCT GAGCTTGAGC CCAGGCAAGT AA

```

FGF23(R179Q)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 53)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKE
251 IGGGGSAPEA AGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNOVS LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
451 CSVMHEALHN HYTQKSLSLs PGK*

```

Secuencia de aminoácido de sKlotho-FGF23 (R1156Q, C1183S) (SEQ ID NO: 54) sKlotho: aa [aminoácido] 1-982; enlazante 1: aa 983-1001; FGF23: aa 1002-1228

```

1 MPASAPRRRP RPPPPSLSLl LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFWEHGRY SIRRGLEYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THERFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAENQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK PKYGDLPYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYV MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNsyHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHFNTPi
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácido de sKlotho-FGF23 (R1156Q, C1221S) (SEQ ID NO: 55) sKlotho: 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228;

```

1 MPASAPRRRP RPPPPSLSLl LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHGKGASIW DTFTHHPLAP

```

ES 2 605 302 T3

```

101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVFNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALAQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEKVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RCPPEEFTVC TECSEFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGGLIHL TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSFLSRRNE IPLIHNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG SRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácido de sKlotho-FGF23 (R1156Q, Q1133A) (SEQ ID NO: 56) sKlotho: 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228

```

1 MPASAPPPRRP RPPPPSLSL LVLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVFNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALAQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEKVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RCPPEEFTVC TECSEFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGGLIHL TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSFLSRRNE IPLIHNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácido de sKlotho-FGF23 (R1156Q, C1183S, C1221S) (SEQ ID NO: 57) sKlotho: 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228

ES 2 605 302 T3

```

1 MPASAPRRRP RPPPPSLSL LVLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHKGKASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPQLQA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWTIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFENHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTLSQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQDKKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSEFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRNE IPLIHNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASSSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG SRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácido de sKlotho-FGF23 (R1156Q, C1183S, C1221S, Q1133A) (SEQ ID NO: 58) sKlotho: 1-982; enlazante 1: 983-1001; FGF23: 1002-1228

```

1 MPASAPRRRP RPPPPSLSL LVLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHKGKASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPQLQA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWTIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFENHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTLSQ FTDNLVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQDKKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSEFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSAFLSRNE IPLIHNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASSSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG SRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q; C206S)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 59) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGGGGSKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK*

```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C244S)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 60) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGSRPFAKF
251 IGGGGSKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK*

```

- 5 Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, Q156A)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 61) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSAFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGGGGSKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK*

```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C206S, C244S)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 62) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGSRPFAKF
251 IGGGGSKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK*

```

ES 2 605 302 T3

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C206S, C244S, Q156A)-FcLALAv1 (SEQ ID NO: 63)

FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-482

```

1  MLGARLRLWV  CALCSVCSMS  VLRAYPNASP  LLGSSWGGLI  HLYTATARNs
51  YHLQIHKNGH  VDGAPHQTIY  SALMIRSEDA  GFVVITGVMS  RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP  ENCRFQHQTl  ENGYDVYHSP  QYHFLVSLGR  AKRAFLPGMN
151 PPPYSAFLSR  RNEIPLIHFN  TPIPRRHTQS  AEDDSERDPL  NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL  PSAEDNSPMA  SDPLGVVRGG  RVNTHAGGTG  PEGSRPFAKF
251 IGGGGSKTHT  CPPCPAPEAA  GGPSVFLFPP  KPKDTLMISR  TPEVTCVVVD
301 VSHEDPEVKF  NWYVDGVEVH  NAKTKPREEQ  YNSTYRVVSV  LTVLHQDWLN
351 GKEYKCKVSN  KALPAPIEKT  ISKAKGQPRE  PQVYTLPPSR  EEMTKNQVSL
401 TCLVKGFYPS  DIAVEWESNG  QPENNYKTTT  PVLDSGDSFF  LYSKLTVDKS
451 RWQQGNVFSC  SVMHEALHNH  YTQKSLSLSP  GK*
```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C206S)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 64)

5 FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-473

```

1  MLGARLRLWV  CALCSVCSMS  VLRAYPNASP  LLGSSWGGLI  HLYTATARNs
51  YHLQIHKNGH  VDGAPHQTIY  SALMIRSEDA  GFVVITGVMS  RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP  ENCRFQHQTl  ENGYDVYHSP  QYHFLVSLGR  AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR  RNEIPLIHFN  TPIPRRHTQS  AEDDSERDPL  NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL  PSAEDNSPMA  SDPLGVVRGG  RVNTHAGGTG  PEGCRPFAKF
251 IGGGGSAPEA  AGGPSVFLFP  PKPKDTLMIS  RTPEVTCVVV  DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV  HNAKTKPREE  QYNSTYRVVS  VLTVLHQDWL  NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK  TISKAKGQPR  EPQVYTLPPS  REEMTKNQVS  LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN  GQPENNYKTT  PPVLDSGDSF  FLYSKLTVDK  SRWQQGNVFS
451 CSVMEALHN  HYTQKSLSLs  PGK*
```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q,C244S)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 65) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256;

FcLALA: 257-473

```

1  MLGARLRLWV  CALCSVCSMS  VLRAYPNASP  LLGSSWGGLI  HLYTATARNs
51  YHLQIHKNGH  VDGAPHQTIY  SALMIRSEDA  GFVVITGVMS  RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP  ENCRFQHQTl  ENGYDVYHSP  QYHFLVSLGR  AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR  RNEIPLIHFN  TPIPRRHTQS  AEDDSERDPL  NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL  PSAEDNSPMA  SDPLGVVRGG  RVNTHAGGTG  PEGSRPFAKF
251 IGGGGSAPEA  AGGPSVFLFP  PKPKDTLMIS  RTPEVTCVVV  DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV  HNAKTKPREE  QYNSTYRVVS  VLTVLHQDWL  NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK  TISKAKGQPR  EPQVYTLPPS  REEMTKNQVS  LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN  GQPENNYKTT  PPVLDSGDSF  FLYSKLTVDK  SRWQQGNVFS
451 CSVMEALHN  HYTQKSLSLs  PGK*
```

10

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q,Q156A)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 66) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-473

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSAFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGGGGSAPEA AGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
451 CSVMHEALHN HYTQKSLSLs PGK*

```

Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C206S, C244S)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 67) FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-473

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGSRPFAKF
251 IGGGGSAPEA AGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
451 CSVMHEALHN HYTQKSLSLs PGK*

```

5 Secuencia de aminoácido de FGF23(R179Q, C206S, C244S, Q156A)-FcLALAv2 (SEQ ID NO: 68)

FGF23: 1-251; enlazante: 252-256; FcLALA: 257-473

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs
51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTl ENGyDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSAFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASSSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGSRPFAKF
251 IGGGGSAPEA AGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK
301 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS
351 NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
401 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
451 CSVMHEALHN HYTQKSLSLs PGK*

```

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

10 <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES UTILIZANDO POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN FGF23

<130> 54067-US-NP

<160> 73

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

15 <211> 5003

ES 2 605 302 T3

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 1

```

cgcgagcat gccgcccagc gccccgccgc gccgcccgcg gccgcccgcg ccgtcgtgt      60
cgctgctgct ggtgctgctg ggcctgggcg gccgcccgcct gcgtgcggag ccgggagacg    120
gcgcgagac ctggggccgt ttctcgggc ctctgcccc cgaggccgcg ggctcttcc      180
agggcacctt ccccgacggc ttctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg      240
gcggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctggga tacgttcacc caccaccccc      300
tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tcgccgtgc      360
agcccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg      420
cgctgcgca gctcggggtc actcactacc gcttctccat ctctggggcg cgagtgtcc      480
ccaatggcag cgcgggcgtc cccaaccgcg aggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg      540
agcggctgcg ggagctgggc gtgcagcccg tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc      600
agcgctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaaccgcgc cctggccgac cacttcaggg      660
attacgcgga gctctgcttc cgccacttcg gcggtcaggt caagtactgg atcaccatcg      720
acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc cccggcatcc      780
ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag      840
tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc      900
taagctctca ctggatcaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa      960
aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaaccgtg atttattgat ggtgactatc    1020
ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa    1080
agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggaccacc ttgagttttc    1140
aacttttga ccctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc    1200
tttctggat tgaccttgaa ttaaccatc ctcaaataat tattgtggaa aatggctggg    1260
ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaataat gtattacctc aaaaagttca    1320
tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atgggggtgga tgtcatcggg tataccgcat    1380

```

```

gggccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct 1440
atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc 1500
aaaagctgat agagaaaaat ggcttccctc ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga 1560
catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccactc 1620
tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta 1680
ttaaagtgga tgggggttggtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca 1740
tccagcccca gatcgcttta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg 1800
actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt 1860
actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccacagtg gtggccctgt 1920
ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg 1980
agaacccta cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg 2040
gccatcacgt caagcttttg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca 2100
gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg ccttggttg gcatgtgtac aatgaaaagt 2160
ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg 2220
cctgcccttt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg 2280
gctggctggc tgagccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc 2340
tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttactga agatgaaaaa aagctaattc 2400
agggtaacct tgactttttg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa 2460
aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt 2520
ggctcaactc cccagtcag gtggcgtag tgccctgggg gttgcgcaa gtgtgaact 2580
ggctgaagtt caagtacgga gacctccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg 2640
ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag 2700
ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta 2760
acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagcca 2820
aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa 2880
ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt tttttcaca 2940
cccgaagtc tttactggct ttcatagctt ttctattttt tgcttctatt atttctctct 3000
cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt 3060
tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc 3120
taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt 3180
atgacagagg ttttgaaatg ggcatagggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg 3240

```

```

cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca~ggcactataa tttctgtaac 3300
acactaacia aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttggtg cagaaaatttg 3360
aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga 3420
agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc 3480
cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg 3540
gcagatacag gagagacgac agaggggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc 3600
ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctgggtaat gacatacttg gagagcaaat 3660
tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaacctgt gtccctgagg 3720
gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagtatc 3780
tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggtctct caggaagcat aaagcaattg 3840
tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat 3900
gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga 3960
catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataactctc attctatgaa cagtgcact 4020
actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa 4080
taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc 4140
tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac 4200
tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggtc attaggtctc atcctttaat 4260
gccccctaaa taagtcttgc tgattttcag acaggggaag ctctctatta cactggagct 4320
gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg 4380
ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgtg taataatata ctgtactata taatatatca 4440
tcttttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatatcca ttttaaagtg 4500
gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt 4560
ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa 4620
aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg 4680
tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg 4740
aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt 4800
ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg tccccgttg ttagactagt ttcttattaa 4860
tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact 4920
gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca 4980
actttttgcc ttctttcata atc 5003

```

<210> 2

<211> 1012

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 2

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe

ES 2 605 302 T3

485 490 - 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700
 Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735

ES 2 605 302 T3

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910
 Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925
 Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala
 980 985 990
 Ser Ile Ile Ser Leu Ser Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg
 995 1000 1005
 Arg Ser Tyr Lys
 1010

<210> 3

<211> 3279

5 <212> ADN

ES 2 605 302 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 3

```

atcctcagtc tcccagttca agctaatacat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac      60
tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaagt aagccaggct gtgcggcagg      120
atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa      180
tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg      240
agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac      300
tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc ctaaaaaact ttttctgggg      360
tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc      420
tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttcag      480
tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gattttcttt      540
ttatcaatth tcaatthcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgcca      600
cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgttta gaaacattga      660
acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg      720
gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat      780
gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca      840
tgggtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac      900
tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg cataactaca acacacattt      960
ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa     1020
ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg     1080
atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt     1140
gttctccgtt ctaccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga     1200
tttctttgcc ttttcttttg gaccaacaa cttcaagccc ctaaaccacca tggctaaaat     1260
gggacaaaat gtttactta atttaagaga agcgtgaac tggattaaac tggaaatacaa     1320
caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga     1380
agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag     1440

```

ES 2 605 302 T3

```

gtagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctgggtct ctcctggatg gctttgaatg 1500
gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gatTTtaaca gtaaacagaa 1560
agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacagag aaaatggttt 1620
ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctcctgggg 1680
tgtcactgaa tctgttctta agcccaggtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc 1740
tcattctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag 1800
gctgaaaaaca cgacccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat 1860
gttggaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggctccttc 1920
cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag 1980
tgaggggctg aagcttgga tctccgcgat ggtcaccctg tattatccga cccacgccc 2040
cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga 2100
ggccttcag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg 2160
gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac 2220
ctacggggcg gcgcacaacc tgctgggtgc ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg 2280
gcagttcagg ccctcacagc gcggggccgt gtcgctgtcg ctgcacgcgg actgggcgga 2340
acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcgcc gagcgcttc tgcagttcga 2400
gatcgcttg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac taccgccgg ccatgaggg 2460
atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcaccga 2520
ggccgaaagg aggtgtctca agggcacggt cgacttctgc gcgtcaacc acttcaccac 2580
taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca 2640
gtttctgcag gacatcacc gcctgagctc cccacgcgc ctggctgtga ttccctgggg 2700
ggtgcgcaag ctgctgcggt ggggtccggag gaactacggc gacatggaca ttacatcac 2760
cgccagtggc atcgacgacc aggtcttgga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg 2820
gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta 2880
ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaaccaga tttggattct tcacatctga 2940
ttttaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagt atcagcagca ggggcttccc 3000
ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg 3060
cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccaccct 3120
ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc 3180
aaaaaactta caacacatac cattaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct 3240
gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat ccagttcc 3279

```

<210> 4

<211> 1044

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 4

ES 2 605 302 T3

Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

ES 2 605 302 T3

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
 225 230 235 240
 Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
 245 250 255
 Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
 260 265 270
 Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
 275 280 285
 Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
 290 295 300
 Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
 305 310 315 320
 Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
 325 330 335
 Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
 340 345 350
 Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
 355 360 365
 Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
 370 375 380
 Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
 385 390 395 400
 Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
 405 410 415
 Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
 420 425 430
 Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
 435 440 445
 Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
 450 455 460
 Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
 465 470 475 480

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

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
500 505 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
515 520 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln
530 535 540

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
580 585 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
595 600 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625 630 635 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
645 650 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
660 665 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705 710 715 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
725 730 735

--

ES 2 605 302 T3

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
820 825 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val

ES 2 605 302 T3

980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 5

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 5

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

Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile
20 25 30

Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg
35 40 45

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

Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu
65 70 75 80

Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp
85 90 95

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

Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val
115 120 125

Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln
130 135 140

Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg

ES 2 605 302 T3

145 150 155 160
 Asp Tyr Ala Glu Leu₁₆₅ Cys Phe Arg His Phe₁₇₀ Gly Gly Gln Val Lys₁₇₅ Tyr
 Trp Ile Thr Ile₁₈₀ Asp Asn Pro Tyr Val₁₈₅ Val Ala Trp His Gly₁₉₀ Tyr Ala
 Thr Gly Arg₁₉₅ Leu Ala Pro Gly Ile₂₀₀ Arg Gly Ser Pro Arg₂₀₅ Leu Gly Tyr
 Leu Val₂₁₀ Ala His Asn Leu Leu₂₁₅ Leu Ala His Ala Lys₂₂₀ Val Trp His Leu
 Tyr Asn Thr Ser Phe Arg₂₃₀ Pro Thr Gln Gly Gly₂₃₅ Gln Val Ser Ile Ala₂₄₀
 Leu Ser Ser His Trp₂₄₅ Ile Asn Pro Arg Arg₂₅₀ Met Thr Asp His Ser₂₅₅ Ile
 Lys Glu Cys Gln₂₆₀ Lys Ser Leu Asp Phe₂₆₅ Val Leu Gly Trp Phe₂₇₀ Ala Lys
 Pro Val₂₇₅ Phe Ile Asp Gly Asp Tyr₂₈₀ Pro Glu Ser Met Lys₂₈₅ Asn Asn Leu
 Ser Ser₂₉₀ Ile Leu Pro Asp Phe₂₉₅ Thr Glu Ser Glu Lys₃₀₀ Lys Phe Ile Lys
 Gly Thr Ala Asp Phe Phe₃₁₀ Ala Leu Cys Phe Gly₃₁₅ Pro Thr Leu Ser Phe₃₂₀
 Gln Leu Leu Asp Pro₃₂₅ His Met Lys Phe Arg₃₃₀ Gln Leu Glu Ser Pro Asn₃₃₅
 Leu Arg Gln Leu₃₄₀ Leu Ser Trp Ile Asp₃₄₅ Leu Glu Phe Asn His₃₅₀ Pro Gln
 Ile Phe Ile₃₅₅ Val Glu Asn Gly Trp₃₆₀ Phe Val Ser Gly Thr₃₆₅ Thr Lys Arg
 Asp Asp₃₇₀ Ala Lys Tyr Met Tyr₃₇₅ Tyr Leu Lys Lys Phe₃₈₀ Ile Met Glu Thr
 Leu Lys Ala Ile Lys Leu₃₉₀ Asp Gly Val Asp₃₉₅ Val Ile Gly Tyr Thr Ala₄₀₀
 Trp Ser Leu Met Asp₄₀₅ Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg₄₁₅
 Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu₄₂₅ Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu₄₃₀
 Pro Lys Ser₄₃₅ Ser Ala Leu Phe Tyr₄₄₀ Gln Lys Leu Ile Glu₄₄₅ Lys Asn Gly
 Phe

ES 2 605 302 T3

<210> 6

<211> 437

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 6

```

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

```

ES 2 605 302 T3

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
 165 170 175
 Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
 180 185 190
 Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
 195 200 205
 Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
 210 215 220
 Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
 225 230 235 240
 Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
 245 250 255
 Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
 260 265 270
 Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
 275 280 285
 Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
 290 295 300
 Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
 305 310 315 320
 Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu
 325 330 335
 Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met
 340 345 350
 Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp
 355 360 365
 Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys
 370 375 380
 Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser
 385 390 395 400
 Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala
 405 410 415
 Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile
 420 425 430
 Asp Ser Asn Gly Phe
 435

<210> 7

<211> 949

5 <212> PRT

ES 2 605 302 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 7

```

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
1      5      10      15

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

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35     40     45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50     55     60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65     70     75     80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85     90     95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100    105    110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115    120    125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130    135    140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145    150    155    160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165    170    175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180    185    190

```

--

ES 2 605 302 T3

His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
 195 200 205
 Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
 210 215 220
 Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
 245 250 255
 Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
 260 265 270
 Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
 275 280 285
 Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
 290 295 300
 Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
 305 310 315 320
 Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
 325 330 335
 Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
 340 345 350
 Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
 355 360 365
 Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
 370 375 380
 Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
 385 390 395 400
 Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
 405 410 415
 Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
 420 425 430
 Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
 435 440 445
 --

ES 2 605 302 T3

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
 450 455 460
 Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
 465 470 475 480
 Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
 485 490 495
 Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
 500 505 510
 Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
 515 520 525
 Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
 530 535 540
 Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
 545 550 555 560
 Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
 565 570 575
 Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
 580 585 590
 Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
 595 600 605
 Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
 610 615 620
 Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
 625 630 635 640
 Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
 645 650 655
 Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
 660 665 670
 Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
 675 680 685
 Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro

ES 2 605 302 T3

690 695 700

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu
945

<210> 8

<211> 33

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 8

ES 2 605 302 T3

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 9

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

Gly Thr Arg Cys Arg Arg Leu Arg Ala
20 25

<210> 10

<211> 45

10 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 10

ggaggtggag gtcaggagg tggaggttca ggaggtggag gtcca 45

<210> 11

15 <211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

20 <210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

25

	<210> 13	
	<211> 1	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
5	<400> 13	
		Gly 1
	<210> 14	
	<211> 2	
	<212> PRT	
10	<213> Homo Sapiens	
	<400> 14	
		Gly Gly 1
	<210> 15	
	<211> 2	
15	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 15	
		Gly Ser 1
	<210> 16	
20	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 16	
		Gly Gly Ser 1
25	<210> 17	
	<211> 1	
	<212> PRT	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 17	
30		Ala 1
		83

<210> 18

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 18

Ala Ala
1

<210> 19

<211> 1228

<212> PRT

10 <213> Homo Sapiens

<400> 19

```

Met  Pro  Ala  Ser  Ala  Pro  Pro  Arg  Arg  Pro  Arg  Pro  Pro  Pro  Ser
 1      5      10     15

Leu  Ser  Leu  Leu  Leu  Val  Leu  Leu  Gly  Leu  Gly  Gly  Arg  Arg  Leu  Arg
 20     25     30

Ala  Glu  Pro  Gly  Asp  Gly  Ala  Gln  Thr  Trp  Ala  Arg  Phe  Ser  Arg  Pro
 35     40     45

Pro  Ala  Pro  Glu  Ala  Ala  Gly  Leu  Phe  Gln  Gly  Thr  Phe  Pro  Asp  Gly
 50     55     60

Phe  Leu  Trp  Ala  Val  Gly  Ser  Ala  Ala  Tyr  Gln  Thr  Glu  Gly  Gly  Trp
 65     70     75     80

Gln  Gln  His  Gly  Lys  Gly  Ala  Ser  Ile  Trp  Asp  Thr  Phe  Thr  His  His
 85     90     95

Pro  Leu  Ala  Pro  Pro  Gly  Asp  Ser  Arg  Asn  Ala  Ser  Leu  Pro  Leu  Gly
100    105    110

Ala  Pro  Ser  Pro  Leu  Gln  Pro  Ala  Thr  Gly  Asp  Val  Ala  Ser  Asp  Ser
115    120    125

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

Thr  His  Tyr  Arg  Phe  Ser  Ile  Ser  Trp  Ala  Arg  Val  Leu  Pro  Asn  Gly
145    150    155    160

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

Leu  Glu  Arg  Leu  Arg  Glu  Leu  Gly  Val  Gln  Pro  Val  Val  Thr  Leu  Tyr
180    185    190

```

ES 2 605 302 T3

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205
 Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 --

ES 2 605 302 T3

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu

ES 2 605 302 T3

690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

ES 2 605 302 T3

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155
 Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170
 Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185
 Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 20

<211> 1220

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 20

```

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

```

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
180 185 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
195 200 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
210 215 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
245 250 255

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
260 265 270

Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
275 280 285

Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
290 295 300

Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305 310 315 320

Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
325 330 335

Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
340 345 350

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

Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
370 375 380

Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385 390 395 400

Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
405 410 415

Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
420 425 430

--

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

675 680 685
 Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
 690 695 700
 Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
 705 710 715 720
 Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
 725 730 735
 Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
 740 745 750
 Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
 755 760 765
 Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
 770 775 780
 Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
 785 790 795 800
 Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
 805 810 815
 Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
 820 825 830
 Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
 835 840 845
 Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
 850 855 860
 Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
 865 870 875 880
 Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
 885 890 895
 Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
 900 905 910
 Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
 915 920 925

ES 2 605 302 T3

Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
 930 935 940
 Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
 945 950 955 960
 Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser
 965 970 975
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
 980 985 990
 Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu
 995 1000 1005
 Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
 1010 1015 1020
 Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile
 1025 1030 1035
 Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val
 1040 1045 1050
 Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg
 1055 1060 1065
 Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg
 1070 1075 1080
 Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
 1085 1090 1095
 Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 1100 1105 1110
 Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser
 1115 1120 1125
 Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro
 1130 1135 1140
 Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro
 1145 1150 1155
 Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala
 1160 1165 1170

ES 2 605 302 T3

Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
 1175 1180 1185
 Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr
 1190 1195 1200
 His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys
 1205 1210 1215
 Phe Ile
 1220

<210> 21

<211> 762

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 21

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

ES 2 605 302 T3

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
 165 170 175
 Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
 180 185 190
 His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205
 Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 -- 415

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

```

        660              665              670
Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His
 675              680              685

Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu
 690              695              700

Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
 705              710              715              720

Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly
 725              730              735

Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 740              745              750

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 755              760

```

<210> 22

<211> 752

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 22

```

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
 1              5              10              15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro
 20              25              30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala
 35              40              45

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

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg
 65              70              75              80

Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys
 85              90              95

Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met
 100             105             110

His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro
 115             120             125

```

ES 2 605 302 T3

115		120		125
Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val	Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg			
130	135	140		
Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala				
145	150	155	160	
Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala				
165	170	175		
Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu				
180	185	190		
Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp				
195	200	205		
Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly				
210	215	220		
His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu				
225	230	235	240	
Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala				
245	250	255		
Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val				
260	265	270		
Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile				
275	280	285		
Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln				
290	295	300		
Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu				
305	310	315	320	
Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile				
325	330	335		
Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu				
340	345	350		
Glu val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln				
355	360	365		

ES 2 605 302 T3

Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val⁻ Leu Asn Trp Leu Lys
 370 375 380
 Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
 385 390 395 400
 Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
 405 410 415
 Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
 420 425 430
 Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
 435 440 445
 Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
 450 455 460
 Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
 465 470 475 480
 Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
 485 490 495
 Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 500 505 510
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn
 515 520 525
 Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr
 530 535 540
 Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
 545 550 555 560
 His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile
 565 570 575
 Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 580 585 590
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr
 595 600 605
 Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly
 610 615 620

ES 2 605 302 T3

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

<210> 23

<211> 1215

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 23

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

ES 2 605 302 T3

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

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

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

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

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

ES 2 605 302 T3

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala
 515 520 525
 Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly
 530 535 540
 Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro
 545 550 555 560
 Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro
 565 570 575
 Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val
 580 585 590
 Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg

ES 2 605 302 T3

595 600 605
 Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val
 610 615 620
 Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu
 625 630 635 640
 Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu
 645 650 655
 Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu
 660 665 670
 Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly
 675 680 685
 Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala
 690 695 700
 Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser
 705 710 715 720
 Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala
 725 730 735
 Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly
 740 745 750
 Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met
 755 760 765
 Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu
 770 775 780
 Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser
 785 790 795 800
 Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu
 805 810 815
 Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly
 820 825 830
 Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln
 835 840 845

ES 2 605 302 T3

Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu
 850 855 860
 Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser
 865 870 875 880
 Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys
 885 890 895
 Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val
 900 905 910
 Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg
 915 920 925
 Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln
 930 935 940
 Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
 945 950 955 960
 Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Glu Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 965 970 975
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala
 980 985 990
 Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr
 995 1000 1005
 Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
 1010 1015 1020
 His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met
 1025 1030 1035
 Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met
 1040 1045 1050
 Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
 1055 1060 1065
 Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr
 1070 1075 1080
 Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe
 1085 1090 1095

ES 2 605 302 T3

Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met
 1100 1105 1110
 Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile
 1115 1120 1125
 Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln
 1130 1135 1140
 Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys
 1145 1150 1155
 Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
 1160 1165 1170
 Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 1175 1180 1185
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr
 1190 1195 1200
 Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1205 1210 1215

<210> 24

<211> 1189

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 24

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

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
 355 360 365
 Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
 370 375 380
 Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
 385 390 395 400
 Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
 405 410 415
 Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
 420 425 430
 Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
 435 440 445
 Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
 450 455 460
 Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
 465 470 475 480
 Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
 485 490 495
 Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Thr Phe Pro Cys Asp
 500 505 510
 Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu
 515 520 525
 Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser
 530 535 540
 Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser
 545 550 555 560
 Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln
 565 570 575
 Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile
 580 585 590
 Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr

ES 2 605 302 T3

595 600 605
 Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val
 610 615 620
 Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu
 625 630 635 640
 Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe
 645 650 655
 Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys
 660 665 670
 Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser
 675 680 685
 Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr
 690 695 700
 Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu
 705 710 715 720
 Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys
 725 730 735
 Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu
 740 745 750
 Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu
 755 760 765
 Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys
 770 775 780
 Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr
 785 790 795 800
 Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp
 805 810 815
 Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro
 820 825 830
 Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp
 835 840 845

ES 2 605 302 T3

Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly
 850 855 860
 Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr
 865 870 875 880
 Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
 885 890 895
 Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala
 900 905 910
 Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys
 915 920 925
 Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Gly
 930 935 940
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 945 950 955 960
 Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly
 965 970 975
 Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
 980 985 990
 Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Ty
 995 1000 1005
 Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile
 1010 1015 1020
 Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly
 1025 1030 1035
 Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe
 1040 1045 1050
 Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro
 1055 1060 1065
 Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
 1070 1075 1080
 Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 1085 1090 1095

ES 2 605 302 T3

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg
 1100 1105 1110
 Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu
 1115 1120 1125
 Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser
 1130 1135 1140
 Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala
 1145 1150 1155
 Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
 1160 1165 1170
 Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe
 1175 1180 1185
 Ile

<210> 25

<211> 1219

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 25

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

ES 2 605 302 T3

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
 115 120 125
 Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
 130 135 140
 Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 145 150 155 160
 Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175
 His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190
 Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
 195 200 205
 Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Ser Gly Gly Gly
 245 250 255
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Glu Pro
 260 265 270
 Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro
 275 280 285
 Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp
 290 295 300
 Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His
 305 310 315 320
 Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala
 325 330 335
 Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser
 340 345 350
 Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn
 355 360 365

ES 2 605 302 T3

Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr
 370 375 380
 Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly
 385 390 395 400
 Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg
 405 410 415
 Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp
 420 425 430
 Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala
 435 440 445
 Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe
 450 455 460
 Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val
 465 470 475 480
 Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly
 485 490 495
 Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His
 500 505 510
 Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly
 515 520 525
 Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg
 530 535 540
 Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val
 545 550 555 560
 Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu
 565 570 575
 Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser
 580 585 590
 Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe
 595 600 605
 Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg

ES 2 605 302 T3

610					615					620					
Gln 625	Leu	Glu	Ser	Pro	Asn 630	Leu	Arg	Gln	Leu	Leu 635	Ser	Trp	Ile	Asp	Leu 640
Glu	Phe	Asn	His	Pro 645	Gln	Ile	Phe	Ile	Val 650	Glu	Asn	Gly	Trp	Phe 655	Val
Ser	Gly	Thr	Thr 660	Lys	Arg	Asp	Asp	Ala 665	Lys	Tyr	Met	Tyr	Tyr 670	Leu	Lys
Lys	Phe	Ile 675	Met	Glu	Thr	Leu	Lys 680	Ala	Ile	Lys	Leu	Asp 685	Gly	Val	Asp
Val	Ile 690	Gly	Tyr	Thr	Ala	Trp 695	Ser	Leu	Met	Asp	Gly 700	Phe	Glu	Trp	His
Arg 705	Gly	Tyr	Ser	Ile	Arg 710	Arg	Gly	Leu	Phe	Tyr 715	Val	Asp	Phe	Leu	Ser 720
Gln	Asp	Lys	Met	Leu 725	Leu	Pro	Lys	Ser	Ser 730	Ala	Leu	Phe	Tyr	Gln 735	Lys
Leu	Ile	Glu	Lys 740	Asn	Gly	Phe	Pro	Pro 745	Leu	Pro	Glu	Asn	Gln 750	Pro	Leu
Glu	Gly	Thr 755	Phe	Pro	Cys	Asp	Phe 760	Ala	Trp	Gly	Val	Val 765	Asp	Asn	Tyr
Ile	Gln 770	Val	Asp	Thr	Thr	Leu 775	Ser	Gln	Phe	Thr	Asp 780	Leu	Asn	Val	Tyr
Leu 785	Trp	Asp	Val	His	His 790	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile 795	Lys	Val	Asp	Gly	Val 800
Val	Thr	Lys	Lys	Arg 805	Lys	Ser	Tyr	Cys	Val 810	Asp	Phe	Ala	Ala	Ile 815	Gln
Pro	Gln	Ile	Ala 820	Leu	Leu	Gln	Glu	Met 825	His	Val	Thr	His	Phe 830	Arg	Phe
Ser	Leu	Asp 835	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu 840	Pro	Leu	Gly	Asn	Gln 845	Ser	Gln	Val
Asn	His 850	Thr	Ile	Leu	Gln	Tyr 855	Tyr	Arg	Cys	Met	Ala 860	Ser	Glu	Leu	Val

Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro
 865 870 875 880
 Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn
 885 890 895
 Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln
 900 905 910
 Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr
 915 920 925
 Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His
 930 935 940
 Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn
 945 950 955 960
 Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys
 965 970 975
 Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe
 980 985 990
 Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr P
 995 1000 1005
 Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu
 1010 1015 1020
 Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
 1025 1030 1035
 Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 1040 1045 1050
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln
 1055 1060 1065
 Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala
 1070 1075 1080
 Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe
 1085 1090 1095
 Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
 1100 1105 1110

ES 2 605 302 T3

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met
 1115 1120 1125
 Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
 1130 1135 1140
 Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
 1145 1150 1155
 Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
 1160 1165 1170
 Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn
 1175 1180 1185
 Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu
 1190 1195 1200
 Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser
 1205 1210 1215
 Leu

<210> 26

<211> 700

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 26

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

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
 355 360 365
 Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
 370 375 380
 Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
 385 390 395 400
 Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
 405 410 415
 Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
 420 425 430
 Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
 435 440 445
 Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
 450 455 460
 Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
 465 470 475 480
 Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
 485 490 495
 Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
 500 505 510
 Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
 515 520 525
 Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
 530 535 540
 Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
 545 550 555 560
 Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
 565 570 575
 His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
 580 585 590
 Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu

ES 2 605 302 T3

595 600 605

Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
610 615 620

Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625 630 635 640

Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
645 650 655

Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670

Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe
690 695 700

<210> 27

<211> 688

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 27

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His

115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
245 250 255

Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
275 280 285

Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
290 295 300

Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
305 310 315 320

Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
325 330 335

Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
340 345 350

Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
355 360 365

ES 2 605 302 T3

Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
 370 375 380
 Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
 385 390 395 400
 Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
 405 410 415
 Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
 420 425 430
 Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
 435 440 445
 Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
 450 455 460
 Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
 465 470 475 480
 Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
 485 490 495
 Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
 500 505 510
 Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
 515 520 525
 Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
 530 535 540
 Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
 545 550 555 560
 Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
 565 570 575
 Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
 580 585 590
 Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
 595 600 605
 Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
 610 615 620
 Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
 625 630 635 640
 Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
 645 650 655
 Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
 660 665 670
 Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
 675 680 685

ES 2 605 302 T3

<210> 28

<211> 1149

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 28

```

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1          5          10          15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
          20          25          30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
          35          40          45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
 65          70          75          80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
          85          90          95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100          105          110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115          120          125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130          135          140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145          150          155          160

```

ES 2 605 302 T3

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175
 His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190
 Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
 195 200 205
 Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
 245 250 255
 Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
 260 265 270
 Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
 275 280 285
 His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
 290 295 300
 Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
 305 310 315 320
 Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
 325 330 335
 Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
 340 345 350
 Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
 355 360 365
 Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
 370 375 380
 Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
 385 390 395 400
 Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
 405 410 415
 --

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

660 665 670
 Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
 675 680 685
 Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Gln Gly Thr Phe
 690 695 700
 Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu
 705 710 715 720
 Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe
 725 730 735
 Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu
 740 745 750
 Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala
 755 760 765
 Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu
 770 775 780
 Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu
 785 790 795 800
 Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr
 805 810 815
 Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val
 820 825 830
 Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly
 835 840 845
 Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu
 850 855 860
 Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile
 865 870 875 880
 Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu
 885 890 895
 Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His
 900 905 910

ES 2 605 302 T3

Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser
 915 920 925
 Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His
 930 935 940
 Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln
 945 950 955 960
 Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile
 965 970 975
 Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu
 980 985 990
 Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp
 995 1000 1005
 Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu
 1010 1015 1020
 Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg
 1025 1030 1035
 Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile
 1040 1045 1050
 Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
 1055 1060 1065
 Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
 1070 1075 1080
 Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr
 1085 1090 1095
 Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr
 1100 1105 1110
 Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp
 1115 1120 1125
 Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
 1130 1135 1140
 Ile Glu Lys Asn Gly Phe
 1145

<210> 29

<211> 1125

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 29

ES 2 605 302 T3

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

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
 245 250 255
 Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
 260 265 270
 Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
 275 280 285
 Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
 290 295 300
 Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
 305 310 315 320
 Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
 325 330 335
 Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
 340 345 350
 Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
 355 360 365
 Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
 370 375 380
 Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
 385 390 395 400
 Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
 405 410 415
 Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
 420 425 430
 Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
 435 440 445
 Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
 450 455 460
 Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
 465 470 475 480

ES 2 605 302 T3

Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
 485 490 495
 Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
 500 505 510
 Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
 515 520 525
 Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
 530 535 540
 Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
 545 550 555 560
 Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
 565 570 575
 Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
 580 585 590
 Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
 595 600 605
 Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
 610 615 620
 Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
 625 630 635 640
 Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
 645 650 655
 Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
 660 665 670
 Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
 675 680 685
 Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
 690 695 700
 Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
 705 710 715 720
 Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val

ES 2 605 302 T3

725										730					735				
Thr	Lys	Lys	Arg 740	Lys	Ser	Tyr	Cys	Val 745	Asp	Phe	Ala	Ala	Ile 750	Gln	Pro				
Gln	Ile	Ala 755	Leu	Leu	Gln	Glu	Met 760	His	Val	Thr	His	Phe 765	Arg	Phe	Ser				
Leu	Asp 770	Trp	Ala	Leu	Ile	Leu 775	Pro	Leu	Gly	Asn	Gln 780	Ser	Gln	Val	Asn				
His 785	Thr	Ile	Leu	Gln	Tyr 790	Tyr	Arg	Cys	Met	Ala 795	Ser	Glu	Leu	Val	Arg 800				
Val	Asn	Ile	Thr	Pro 805	Val	Val	Ala	Leu	Trp 810	Gln	Pro	Met	Ala	Pro 815	Asn				
Gln	Gly	Leu	Pro 820	Arg	Leu	Leu	Ala	Arg 825	Gln	Gly	Ala	Trp	Glu 830	Asn	Pro				
Tyr	Thr	Ala 835	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu 840	Tyr	Ala	Arg	Leu	Cys 845	Phe	Gln	Glu				
Leu	Gly 850	His	His	Val	Lys	Leu 855	Trp	Ile	Thr	Met	Asn 860	Glu	Pro	Tyr	Thr				
Arg 865	Asn	Met	Thr	Tyr	Ser 870	Ala	Gly	His	Asn	Leu 875	Leu	Lys	Ala	His	Ala 880				
Leu	Ala	Trp	His	Val 885	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe 890	Arg	His	Ala	Gln	Asn 895	Gly				
Lys	Ile	Ser	Ile 900	Ala	Leu	Gln	Ala	Asp 905	Trp	Ile	Glu	Pro	Ala 910	Cys	Pro				
Phe	Ser	Gln 915	Lys	Asp	Lys	Glu	Val 920	Ala	Glu	Arg	Val	Leu 925	Glu	Phe	Asp				
Ile	Gly 930	Trp	Leu	Ala	Glu	Pro 935	Ile	Phe	Gly	Ser	Gly 940	Asp	Tyr	Pro	Trp				
Val 945	Met	Arg	Asp	Trp	Leu 950	Asn	Gln	Arg	Asn	Asn 955	Phe	Leu	Leu	Pro	Tyr 960				
Phe	Thr	Glu	Asp	Glu 965	Lys	Lys	Leu	Ile	Gln 970	Gly	Thr	Phe	Asp	Phe 975	Leu				

ES 2 605 302 T3

Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
980 985 990

Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
995 1000 1005

Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly
1010 1015 1020

Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu
1025 1030 1035

Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
1040 1045 1050

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
1055 1060 1065

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly
1070 1075 1080

Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly
1085 1090 1095

Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met
1100 1105 1110

Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
1115 1120 1125

<210> 30

<211> 2157

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 30

```

gctcccagcc aagaacctcg gggccgctgc gcggtgggga ggagttcccc gaaacccggc    60
cgctaagcga ggcctcctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggt caccgccggt    120
gggacaagaa gccgccgcct gcctgcccg gcccggggag ggggctgggg ctggggccgg    180
aggcgggggtg tgagtgggtg tgtgcgggg gcggaggctt gatgcaatcc cgataagaaa    240
tgctcgggtg tcttgggcac ctaccgtgg gcccgtgaag gcgctactat ataaggctgc    300
cggcccggag ccgccgcgcc gtcagagcag gagcgctgcg tccaggatct agggccacga    360
ccatcccaac ccggcactca cagccccga gcgcattccg gtcgccgccc agcctcccgc    420
acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccaggagggt gccatgcgga gcgggtgtgt    480
ggtggtccac gtatggatcc tggccgcct ctggtggcc gtggccgggc gcccctcgc    540

```

```

cttctcggac gcggggcccc acgtgcacta cggctggggc gaccccatcc gcctgcggca 600
cctgtacacc tccggcccc acgggctctc cagctgcttc ctgcgcatcc gtgccgacgg 660
cgctcgtggac tgcgcgcggg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagtcgc 720
tctgcggacc gtggccatca agggcgtgca cagcgtgcgg tacctctgca tgggcgccga 780
cggcaagatg caggggctgc ttcagtactc ggaggaagac tgtgctttcg aggaggagat 840
ccgcccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgcctcccgg tctccctgag 900
cagtgcacaa cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt cttccactct ctcatttcct 960
gcccattgtg cccatgggtcc cagaggagcc tgaggacctc agggggccact tggaatctga 1020
catgttctct tcgcccctgg agaccgacag catggacca tttgggcttg tcaccggact 1080
ggaggccgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgcccgg gcctcttcac 1140
tgctgccagg ggctgtggtg cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg 1200
agtccacgtt ctgttttagt ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt 1260
tccattggca gtgccagttt ctagccaata gacttgctctg atcataacat tgtaagcctg 1320
tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct 1380
gctgcactgt ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaactcac ttcctttgga 1440
aaaattctta tgtcaagctg aaattctcta atttttctc atcacttccc caggagcagc 1500
cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacagggtgat ccaactctgta aaacagcagg 1560
taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttcag ggaccatttg 1620
cccttcccaa atccctccag gccagaactg actggagcag gcatggccca ccaggcttca 1680
ggagtagggg aagcctggag cccactcca gccctgggac aacttgagaa ttccccctga 1740
ggccagttct gtcatggatg ctgtcctgag aataacttgc tgtcccgtg tcacctgctt 1800
ccatctccca gccaccagc cctctgcca cctcacatgc ctcccatgg attggggcct 1860
cccaggcccc ccaccttatg tcaacctgca cttcttgctt aaaaatcagg aaaagaaaag 1920
atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgctgtgtgg aagcagcggg ggaagaccta 1980
gaacccttc cccagcactt ggttttccaa catgatattt atgagtaatt tattttgata 2040
tgtacatctc ttattttctt acattattta tgccccaaa ttatatttat gtatgtaagt 2100
gaggtttggt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2157

```

<210> 31

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 31

ES 2 605 302 T3

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

<210> 32

<211> 940

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 32

ES 2 605 302 T3

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Thr Cys
 1 5 10 15
 Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
 20 25 30
 Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys
 35 40 45
 Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
 50 55 60
 Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly
 65 70 75 80
 Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys
 85 90 95
 Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
 100 105 110
 Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr
 115 120 125
 Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly
 130 135 140
 Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly
 145 150 155 160
 Ala Cys Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Ala
 165 170 175
 Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly
 180 185 190
 Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
 195 200 205
 Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys
 210 215 220
 Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys
 225 230 235 240
 Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys
 245 250 255

ES 2 605 302 T3

Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly
 260 265 270
 Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly
 275 280 285
 Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly
 290 295 300
 Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys
 305 310 315 320
 Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly
 325 330 335
 Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala
 340 345 350
 Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
 355 360 365
 Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala
 370 375 380
 Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala
 385 390 395 400
 Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly
 420 425 430
 Gly Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 435 440 445
 Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly
 450 455 460
 Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
 465 470 475 480
 Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 485 490 495
 Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly
 500 505 510

Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly
 515 520 525
 Cys Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr
 530 535 540
 Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys
 545 550 555 560
 Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys
 565 570 575
 Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
 580 585 590
 Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Ala
 595 600 605
 Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys
 610 615 620
 Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr
 625 630 635 640
 Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Gly Gly
 645 650 655
 Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Ala Cys Thr Cys
 660 665 670
 Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
 675 680 685
 Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys
 690 695 700
 Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
 705 710 715 720
 Thr Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala
 725 730 735
 Thr Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala
 740 745 750
 Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys

ES 2 605 302 T3

```

755                               760 - - - 765
Thr Ala Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys
770 775 780
Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr
785 790 795 800
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr
805 810 815
Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
820 825 830
Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala
835 840 845
Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly Ala
850 855 860
Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly
865 870 875 880
Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
885 890 895
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
900 905 910
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
915 920 925
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
930 935 940

```

<210> 33

<211> 209

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 33

```

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
1      5      10
Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro
20      25      30
Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr

```

ES 2 605 302 T3

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

<210> 34

<211> 3018

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 34

cggcaaaaag gagggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg 60
 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccagacagg agtgtcaggt ttcaatctca 120
 gcaccagcca ctacagagcag ggcacgatgt tgggggcccg cctcaggctc tgggtctgtg 180
 ccttgtgcag cgtctgcagc atgagcgctc tcagagccta tcccaatgcc tccccactgc 240
 tcggctccag ctgggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc 300
 --

```

acctgcagat ccacaagaat ggccatgtgg atggcgcacc-ccatcagacc atctacagtg 360
ccctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacaggtgtg atgagcagaa 420
gatacctctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc acactatttc gacccggaga 480
actgcagggtt ccaacaccag acgctggaaa acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt 540
atcacttcct ggtcagtctg ggccgggcca agagagcctt cctgccaggc atgaacccac 600
ccccgtactc ccagttcctg tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaacaccc 660
ccataccacg gcggcacacc cggagcgccg aggacgactc ggagcgggac cccctgaacg 720
tgctgaagcc ccggggcccgg atgaccccgg ccccgccctc ctgttcacag gagctcccga 780
gcgccgagga caacagcccg atggccagtg acccattagg ggtggtcagg ggcggtcag 840
tgaacacgca cgctggggga acggggcccgg aaggctgccg ccccttcgcc aagttcatct 900
agggctcgtg gaagggcacc ctctttaacc catccctcag caaacgcagc tcttcccaag 960
gaccagggtcc cttgacgttc cgaggatggg aaagggtgaca ggggcatgta tggaatttgc 1020
tgcttctctg ggttcccttc cacaggaggt cctgtgagaa ccaaccttg aggcccaagt 1080
catgggggtt caccgccttc ctactccat atagaacacc tttcccaata ggaaccccca 1140
acaggtaaac tagaaatttc cccttcatga aggtagagag aaggggtctc tcccaacata 1200
tttctcttcc ttgtgcctct cctctttatc acttttaagc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260
aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttcctgag ctcaagactt tgaaggtgta gggaagagga 1320
aatcggagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc 1380
cactggcatt tgagtgtgca aaccttgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaaa 1440
acactacttt caagccttcg ttcttccttg agcatctctg gggaagagct gtcaaaagac 1500
tggtggtagg ctggtgaaaa cttgacagct agacttgatg cttgctgaaa tgaggcagga 1560
atcataatag aaaactcagc ctccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctccct 1620
ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggccccactc tgttcccaag cagttcatga 1680
tacagcctca ccttttgccc ccatctctgg tttttgaaaa tttggtctaa ggaataaata 1740
gcttttacac tggtcacga aaatctgccc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata 1800
aattccaact ctccctaagag gcatttaatt aaggctctac ttccaggttg agtaggaatc 1860
cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct 1920
ctgggttagg ttttctgtgg actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcatc 1980
aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac 2040
atggtcaggc tcttgtctgt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggtc cttcgattag 2100
ttaaaactct cctaggctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttggtgcat 2160
taaatagaagc cttaccccat tactgcggtt cttcctgtaa gggggctcca ttttctccc 2220

```

```

tctctttaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtcgat tcaacaacag 2280
cttcttccca gtcacttttt tttttctcac tgccatcaca tactaacctt atactttgat 2340
ctattctttt tggttatgag agaaatgttg ggcaactggt ttacctgat ggttttaagc 2400
tgaacttgaa ggactgggtc ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc 2460
catgcatggc aaatatttta atatttctgt tttcatttcc tgttggaat attatcctgc 2520
ataatagcta ttggaggctc ctacgtgaaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag 2580
ttgtaatctc acaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata 2640
gctcctacaa tttcttatat cctcgtcat gtggcagtat ttatttattt atttggaggt 2700
ttgcctatcc ttctatattt atagatattt ataaaaatgt aaccctttt tcctttcttc 2760
tgtttaaaat aaaaataaaa tttatctcag cttctgttag cttatcctct ttgtagtact 2820
acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggaggggaa cattagggaa 2880
atccagagaa ggcaaaattg aaaaaagat tttagaattt taaaattttc aaagatttct 2940
tccattcata aggagactca atgattttta ttgatctaga cagaattatt taagttttat 3000
caatattgga tttctggt 3018

```

<210> 35

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 35

```

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1           5           10          15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20          25          30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
 35          40          45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
 65          70          75          80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
 85          90          95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100         105         110
--

```

ES 2 605 302 T3

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

<210> 36

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 36

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

ES 2 605 302 T3

Gly Phe val val Ile Thr Gly val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95
Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110
Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125
Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140
Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160
Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175
His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190
Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly val val Arg Gly Gly Arg val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 37

<211> 431

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 37

Tyr Asp Thr Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15
Leu Gln val Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile
20 25 30
Trp Asp His Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn
35 40 45
..

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

290 295 300
 Leu Asn Thr Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg
 305 310 315 320
 Glu Ala Leu Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu
 325 330 335
 Ile Ala Glu Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp
 340 345 350
 Thr Thr Ala Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln
 355 360 365
 Ala Ile Arg Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser
 370 375 380
 Leu Leu Asp Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly
 385 390 395 400
 Leu Phe Tyr Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys
 405 410 415
 Ser Ser Ala His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe
 420 425 430

<210> 38

<211> 397

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 38

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

ES 2 605 302 T3

85 90 - 95
 Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly
 100 105 110
 Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser
 115 120 125
 Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn
 130 135 140
 Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe
 145 150 155 160
 Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp
 165 170 175
 Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu
 180 185 190
 Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys
 195 200 205
 Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His
 210 215 220
 Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu
 225 230 235 240
 Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe
 245 250 255
 Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp
 260 265 270
 Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser
 275 280 285
 Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg
 290 295 300
 Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser
 305 310 315 320
 Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr
 325 330 335
 Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys
 340 345 350
 Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser
 355 360 365
 Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser
 370 375 380
 Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe
 385 390 395

ES 2 605 302 T3

<210> 39

<211> 946

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 39

```

Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn Pro Asn Phe
 1          5          10          15

Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr Phe Pro Lys
          20          25          30

Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val Glu Gly Ser
          35          40          45

Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His Phe Ile His
 50          55          60

Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser Asp Ser Tyr
65          70          75          80

Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile Gly Val Ser
          85          90          95

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

Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu
          115          120          125

Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu Tyr His
          130          135          140

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

```

ES 2 605 302 T3

Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys Phe Gln
 165 170 175
 Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn Pro Tyr
 180 185 190
 Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala Pro Gly Glu
 195 200 205
 Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu Ile Lys
 210 215 220
 Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe Arg Pro His
 225 230 235 240
 Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile Glu Pro
 245 250 255
 Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln Gln Ser Met
 260 265 270
 Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp Gly Asp
 275 280 285
 Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu Pro Ile Phe
 290 295 300
 Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 305 310 315 320
 Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr Met Ala Lys
 325 330 335
 Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu Asn Trp Ile
 340 345 350
 Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu Asn Gly Trp
 355 360 365
 Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met
 370 375 380
 Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp Glu
 385 390 395 400
 Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe Glu
 405 410 415

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

ES 2 605 302 T3

Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser
 675 680 685
 Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp
 690 695 700
 Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp
 705 710 715 720
 Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg
 725 730 735
 Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu
 740 745 750
 Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp
 755 760 765
 Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln
 770 775 780
 Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln
 785 790 795 800
 Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp
 805 810 815
 Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met
 820 825 830
 Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp
 835 840 845
 Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu
 850 855 860
 Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe
 865 870 875 880
 Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser
 885 890 895
 Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser
 900 905 910
 Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln Thr
 915 920 925
 Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys Lys
 930 935 940
 Pro Leu
 945

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 40

```

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
 1      5      10      15

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

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
      35      40      45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
 50      55      60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65      70      75      80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
      85      90      95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
      100      105      110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
      115      120      125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
      130      135      140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145      150      155      160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
      165      170      175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg

```

ES 2 605 302 T3

		180				185						190			
His	Phe	Gly ₁₉₅	Gly	Gln	Val	Lys	Tyr ₂₀₀	Trp	Ile	Thr	Ile	Asp ₂₀₅	Asn	Pro	Tyr
Val	Val ₂₁₀	Ala	Trp	His	Gly	Tyr ₂₁₅	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu ₂₂₀	Ala	Pro	Gly	Ile
Arg ₂₂₅	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu ₂₃₀	Gly	Tyr	Leu	Val	Ala ₂₃₅	His	Asn	Leu	Leu	Leu ₂₄₀
Ala	His	Ala	Lys	Val ₂₄₅	Trp	His	Leu	Tyr	Asn ₂₅₀	Thr	Ser	Phe	Arg	Pro ₂₅₅	Thr
Gln	Gly	Gly	Gln	Val ₂₆₀	Ser	Ile	Ala	Leu ₂₆₅	Ser	Ser	His	Trp	Ile ₂₇₀	Asn	Pro
Arg	Arg	Met ₂₇₅	Thr	Asp	His	Ser	Ile ₂₈₀	Lys	Glu	Cys	Gln	Lys ₂₈₅	Ser	Leu	Asp
Phe	Val ₂₉₀	Leu	Gly	Trp	Phe	Ala ₂₉₅	Lys	Pro	Val	Phe	Ile ₃₀₀	Asp	Gly	Asp	Tyr
Pro ₃₀₅	Glu	Ser	Met	Lys	Asn ₃₁₀	Asn	Leu	Ser	Ser	Ile ₃₁₅	Leu	Pro	Asp	Phe	Thr ₃₂₀
Glu	Ser	Glu	Lys	Lys ₃₂₅	Phe	Ile	Lys	Gly	Thr ₃₃₀	Ala	Asp	Phe	Phe	Ala ₃₃₅	Leu
Cys	Phe	Gly	Pro ₃₄₀	Thr	Leu	Ser	Phe	Gln ₃₄₅	Leu	Leu	Asp	Pro	His ₃₅₀	Met	Lys
Phe	Arg	Gln ₃₅₅	Leu	Glu	Ser	Pro	Asn ₃₆₀	Leu	Arg	Gln	Leu	Leu ₃₆₅	Ser	Trp	Ile
Asp ₃₇₀	Leu	Glu	Phe	Asn	His	Pro ₃₇₅	Gln	Ile	Phe	Ile	Val ₃₈₀	Glu	Asn	Gly	Trp
Phe ₃₈₅	Val	Ser	Gly	Thr	Thr ₃₉₀	Lys	Arg	Asp	Asp	Ala ₃₉₅	Lys	Tyr	Met	Tyr	Tyr ₄₀₀
Leu	Lys	Lys	Phe	Ile ₄₀₅	Met	Glu	Thr	Leu	Lys ₄₁₀	Ala	Ile	Lys	Leu	Asp ₄₁₅	Gly
Val	Asp	Val	Ile ₄₂₀	Gly	Tyr	Thr	Ala	Trp ₄₂₅	Ser	Leu	Met	Asp	Gly ₄₃₀	Phe	Glu

ES 2 605 302 T3

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu⁻Phe Tyr Val Asp Phe
 435 440 445
 Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
 450 455 460
 Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
 465 470 475 480
 Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
 485 490 495
 Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
 500 505 510
 Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
 515 520 525
 Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
 530 535 540
 Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
 545 550 555 560
 Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
 565 570 575
 Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
 580 585 590
 Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
 595 600 605
 Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
 610 615 620
 Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
 625 630 635 640
 Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
 645 650 655
 Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
 660 665 670
 Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
 675 680 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
690 695 700

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

ES 2 605 302 T3

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 945 950 955 960
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 965 970 975
 Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
 980 985 990
 Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
 995 1000 1005
 Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
 1010 1015 1020
 Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
 1025 1030 1035
 Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
 1040 1045 1050
 Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
 1055 1060 1065
 Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
 1070 1075 1080
 Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
 1085 1090 1095
 Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
 1100 1105 1110
 Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
 1115 1120 1125
 Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
 1130 1135 1140
 Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
 1145 1150 1155
 Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
 1160 1165 1170
 Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
 1175 1180 1185
 Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1190 1195

<210> 41

<211> 1195

5 <212> PRT

ES 2 605 302 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 41

```

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

```

ES 2 605 302 T3

195 200 205
 Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
 210 215 220
 Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
 245 250 255
 Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
 260 265 270
 Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
 275 280 285
 Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
 290 295 300
 Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
 305 310 315 320
 Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
 325 330 335
 Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
 340 345 350
 Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
 355 360 365
 Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
 370 375 380
 Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
 385 390 395 400
 Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
 405 410 415
 Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
 420 425 430
 Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
 435 440 445

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser⁻ Ser Ala Leu Phe Tyr
 450 455 460
 Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
 465 470 475
 Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
 485 490 495
 Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
 500 505 510
 Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
 515 520 525
 Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
 530 535 540
 Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
 545 550 555 560
 Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
 565 570 575
 Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
 580 585 590
 Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
 595 600 605
 Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
 610 615 620
 Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
 625 630 635 640
 Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
 645 650 655
 Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
 660 665 670
 Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
 675 680 685
 Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
 690 695 700

ES 2 605 302 T3

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
 705 710 715 720
 Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
 725 730 735
 Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
 740 745 750
 Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
 755 760 765
 Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
 770 775 780
 Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
 785 790 795 800
 Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
 805 810 815
 Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
 820 825 830
 Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
 835 840 845
 Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
 850 855 860
 Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
 865 870 875 880
 Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
 885 890 895
 Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
 900 905 910
 Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
 915 920 925
 Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
 930 935 940
 Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 945 950 955 -- 960

ES 2 605 302 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
965 970 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
980 985 990

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
995 1000 1005

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
1025 1030 1035

Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
1040 1045 1050

Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
1055 1060 1065

Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
1070 1075 1080

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
1085 1090 1095

Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
1100 1105 1110

Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
1115 1120 1125

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
1130 1135 1140

Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
1145 1150 1155

Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
1160 1165 1170

Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
1175 1180 1185

Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile --

1190

1195

<210> 42

<211> 227

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 42

ES 2 605 302 T3

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

210

215

220

Lys Phe Ile
225

<210> 43

<211> 227

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 43

ES 2 605 302 T3

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

<210> 44

<211> 982

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 44

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

		180						185				190			
His	Trp	Asp 195	Leu	Pro	Gln	Arg	Leu 200	Gln	Asp	Ala	Tyr	Gly 205	Gly	Trp	Ala
Asn	Arg 210	Ala	Leu	Ala	Asp	His 215	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala 220	Glu	Leu	Cys	Phe
Arg 225	His	Phe	Gly	Gly	Gln 230	Val	Lys	Tyr	Trp	Ile 235	Thr	Ile	Asp	Asn	Pro 240
Tyr	Val	Val	Ala	Trp 245	His	Gly	Tyr	Ala	Thr 250	Gly	Arg	Leu	Ala	Pro 255	Gly
Ile	Arg	Gly	Ser 260	Pro	Arg	Leu	Gly	Tyr 265	Leu	Val	Ala	His	Asn 270	Leu	Leu
Leu	Ala	His 275	Ala	Lys	Val	Trp	His 280	Leu	Tyr	Asn	Thr	Ser 285	Phe	Arg	Pro
Thr	Gln 290	Gly	Gly	Gln	Val	Ser 295	Ile	Ala	Leu	Ser	Ser 300	His	Trp	Ile	Asn
Pro 305	Arg	Arg	Met	Thr	Asp 310	His	Ser	Ile	Lys	Glu 315	Cys	Gln	Lys	Ser	Leu 320
Asp	Phe	Val	Leu	Gly 325	Trp	Phe	Ala	Lys	Pro 330	Val	Phe	Ile	Asp	Gly 335	Asp
Tyr	Pro	Glu	Ser 340	Met	Lys	Asn	Asn	Leu 345	Ser	Ser	Ile	Leu	Pro 350	Asp	Phe
Thr	Glu	Ser 355	Glu	Lys	Lys	Phe	Ile 360	Lys	Gly	Thr	Ala	Asp 365	Phe	Phe	Ala
Leu	Cys 370	Phe	Gly	Pro	Thr	Leu 375	Ser	Phe	Gln	Leu	Leu 380	Asp	Pro	His	Met
Lys 385	Phe	Arg	Gln	Leu	Glu 390	Ser	Pro	Asn	Leu	Arg 395	Gln	Leu	Leu	Ser	Trp 400
Ile	Asp	Leu	Glu	Phe 405	Asn	His	Pro	Gln	Ile 410	Phe	Ile	Val	Glu	Asn 415	Gly
Trp	Phe	Val	Ser 420	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg 425	Asp	Asp	Ala	Lys	Tyr 430	Met	Tyr

ES 2 605 302 T3

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685

ES 2 605 302 T3

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700
 Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735
 Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910
 Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925
 Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu
 980

<211> 974

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 45

```

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

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
 20          25          30

Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
 35          40          45

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

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
 65          70          75          80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
 85          90          95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
100          105          110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
115          120          125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
130          135          140

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

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
165          170          175
    
```

ES 2 605 302 T3

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
 180 185 190
 Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
 195 200 205
 Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
 210 215 220
 Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
 225 230 235 240
 Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
 245 250 255
 Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
 260 265 270
 Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
 275 280 285
 Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
 290 295 300
 Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
 305 310 315 320
 Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
 325 330 335
 Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
 340 345 350
 Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
 355 360 365
 Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
 370 375 380
 Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
 385 390 395 400
 Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
 405 410 415
 Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu

ES 2 605 302 T3

420 425 430
 Thr Leu Lys₄₃₅ Ala Ile Lys Leu Asp₄₄₀ Gly Val Asp Val Ile₄₄₅ Gly Tyr Thr
 Ala Trp Ser₄₅₀ Leu Met Asp Gly₄₅₅ Phe Glu Trp His Arg₄₆₀ Gly Tyr Ser Ile
 Arg Arg Gly Leu Phe Tyr₄₇₀ Val Asp Phe Leu Ser₄₇₅ Gln Asp Lys Met Leu₄₈₀
 Leu Pro Lys Ser Ser₄₈₅ Ala Leu Phe Tyr Gln₄₉₀ Lys Leu Ile Glu Lys₄₉₅ Asn
 Gly Phe Pro Pro₅₀₀ Leu Pro Glu Asn Gln₅₀₅ Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
 Cys Asp Phe₅₁₅ Ala Trp Gly Val Val₅₂₀ Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
 Thr Leu₅₃₀ Ser Gln Phe Thr Asp₅₃₅ Leu Asn Val Tyr Leu₅₄₀ Trp Asp Val His
 His Ser Lys Arg Leu Ile₅₅₀ Lys Val Asp Gly Val₅₅₅ Val Thr Lys Lys Arg₅₆₀
 Lys Ser Tyr Cys Val₅₆₅ Asp Phe Ala Ala Ile₅₇₀ Gln Pro Gln Ile Ala₅₇₅ Leu
 Leu Gln Glu Met₅₈₀ His Val Thr His Phe₅₈₅ Arg Phe Ser Leu Asp₅₉₀ Trp Ala
 Leu Ile Leu₅₉₅ Pro Leu Gly Asn Gln₆₀₀ Ser Gln Val Asn His₆₀₅ Thr Ile Leu
 Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala₆₁₅ Ser Glu Leu Val Arg₆₂₀ Val Asn Ile Thr
 Pro Val Val Ala Leu Trp₆₃₀ Gln Pro Met Ala Pro₆₃₅ Asn Gln Gly Leu Pro₆₄₀
 Arg Leu Leu Ala Arg₆₄₅ Gln Gly Ala Trp Glu₆₅₀ Asn Pro Tyr Thr Ala₆₅₅ Leu
 Ala Phe Ala Glu₆₆₀ Tyr Ala Arg Leu Cys₆₆₅ Phe Gln Glu Leu Gly₆₇₀ His His

ES 2 605 302 T3

Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
 675 680 685
 Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
 690 695 700
 Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
 705 710 715 720
 Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
 725 730 735
 Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
 740 745 750
 Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
 755 760 765
 Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
 770 775 780
 Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
 785 790 795 800
 Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
 805 810 815
 Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
 820 825 830
 Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
 835 840 845
 Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
 850 855 860
 Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
 865 870 875 880
 Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
 885 890 895
 Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
 900 905 910
 Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
 915 920 925
 Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
 930 935 940
 Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
 945 950 955 960
 Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu
 965 970

ES 2 605 302 T3

<210> 46

<211> 4380

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

5 <400> 46

```

atgcccgcca gcgccccgcc gcgcccgcgc cggccgcgc gcgcgtcgct gtcgctgctg    60
ctgggtgctgc tgggcctggg cggccgcgcgc ctgcgtgcgg agccggggcga cggcgcgag    120
acctggggccc gtttctcgcg gcctcctgcc cccgaggccg cgggcctctt ccagggcacc    180
ttccccgacg gcttcctctg ggccgtgggc agcgcgcctt accagaccga gggcggtg    240
cagcagcagc gcaagggtgc gtccatctgg gatacgttca cccaccaccc cctggcacc    300
ccgggagact cccggaacgc cagtctgccg ttgggcgccc cgtcgccgct gcagccgcc    360
accggggacg tagccagcga cagctacaac aacgtcttcc gcgacacgga ggcgctgcgc    420
gagctcgggg tcactcacta ccgcttctcc atctcgtggg cgcgagtgtc cccaatggc    480
agcgcgggcg tccccaaccg cgaggggctg cgctactacc ggcgcctgct ggagcggtg    540
cgggagctgg gcgtgcagcc cgtggtcacc ctgtaccact gggacctgcc ccagcgctg    600
caggacgcct acggcggtg ggccaaccgc gccctggccg accacttcag ggattacgcg    660
gagctctgct tccgccactt cggcggtcag gtcaagtact ggatcaccat cgacaacccc    720
tacgtggtgg cctggcacgg ctacgccacc gggcgctgg ccccgggcat ccggggcagc    780
ccgcggtcg ggtacctggg ggcgcacaac ctccctctgg ctcatgccaa agtctggcat    840
ctctacaata cttctttccg tcccactcag ggaggtcagg tgtccattgc cctaagctct    900
cactggatca atcctcgaag aatgaccgac cacagcatca aagaatgtca aaaatctctg    960
gactttgtac taggttggtt tgccaaaccc gtatttattg atggtgacta tcccagagagc   1020
atgaagaata acctttcatc tattctgcct gattttactg aatctgagaa aaagttcatc   1080
aaaggaactg ctgacttttt tgctctttgc tttggacca ccttgagttt tcaacttttg   1140
gacctcaca tgaagttccg ccaattggaa tctccaacc tgaggcaact gctttcctgg   1200
attgaccttg aatttaacca tcctcaaata tttattgtgg aaaatggctg gtttgtctca   1260
gggaccacca agagagatga tgccaaatat atgtattacc tcaaaaagtt catcatggaa   1320

```

accttaaaag ccatcaagct ggatggggtg gatgtcatcg~ggatataccgc atgggtccctc 1380
 atgggatgggt tcgagtggca cagagggttac agcatcaggc gtggactctt ctatgttgac 1440
 tttctaagcc aggacaagat gttgttgcca aagtcttcag ccttgttcta ccaaaagctg 1500
 atagagaaaa atggcttccc tcctttacct gaaaatcagc ccctagaagg gacatttccc 1560
 tgtgactttg cttggggagt tgttgacaac tacattcaag tagataccac tctgtctcag 1620
 tttaccgacc tgaatgttta cctgtgggat gtccaccaca gtaaaaggct tattaagtg 1680
 gatgggggtg tgaccaagaa gaggaaatcc tactgtgttg actttgctgc catccagccc 1740
 cagatcgctt tactccagga aatgcacgtt acacattttc gcttctccct ggactgggccc 1800
 ctgattctcc ctctgggtaa ccagtcccag gtgaaccaca ccacctgca gtactatcgc 1860
 tgcattggcca gcgagcttgt ccgtgtcaac atcaccccag tgggtggccct gtggcagcct 1920
 atggccccga accaaggact gccgcgcctc ctggccaggc agggcgccctg ggagaacccc 1980
 tacactgccc tggcctttgc agagtatgcc cgactgtgct ttcaagagct cggccatcac 2040
 gtcaagcttt ggataacgat gaatgagccg tatacaagga atatgacata cagtgtgtggc 2100
 cacaaccttc tgaaggccca tgccctggct tggcatgtgt acaatgaaaa gtttaggcat 2160
 gctcagaatg ggaataatc catagccttg caggctgatt ggatagaacc tgcctgcctt 2220
 ttctcccaaa aggacaaaga ggtggccgag agagttttgg aatttgacat tggctggctg 2280
 gctgagccca ttttcggctc tggagattat ccatgggtga tgagggactg gctgaaccaa 2340
 agaaacaatt ttcttcttcc ttatttctact gaagatgaaa aaaagctaatt ccagggtacc 2400
 tttgactttt tggctttaag ccattatacc accatccttg tagactcaga aaaagaagat 2460
 ccaataaaat acaatgatta cctagaagtg caagaaatga ccgacatcac gtggctcaac 2520
 tccccagtc aggtggcggg agtgccctgg gggttgcgca aagtgtgaa ctggctgaag 2580
 ttcaagtacg gagacctccc catgtacata atatccaacg gaatcgatga cgggctgcat 2640
 gctgaggacg accagctgag ggtgtattat atgcagaatt acataaacga agctctcaaa 2700
 gccacatac tggatggtat caatctttgc ggatactttg cttattcgtt taacgaccgc 2760
 acagctccga ggtttggcct ctatcgttat gctgcagatc agtttgagcc caaggcatcc 2820
 atgaaacatt acaggaaaat tattgacagc aatggtttcc cgggcccaga aactctggaa 2880
 agattttgtc cagaagaatt caccgtgtgt actgagtga gtttttttca caccgaaag 2940
 tcttttaggat ccggagggtg aggttcagga ggtggagggt caggagggtg aggttcactt 3000
 aagtatccca atgcctcccc actgctcggc tccagctggg gtggcctgat ccacctgtac 3060
 acagccacag ccaggaacag ctaccacctg cagatccaca agaatggcca tgtggatggc 3120
 gcaccccatc agaccatcta cagtgccttg atgatcagat cagaggatgc tggctttgtg 3180
 gtgattacag gtgtgatgag cagaagatac ctctgcatgg_atttcagagg caacattttt 3240

ES 2 605 302 T3

```

ggatcacact atttcgaccc ggagaactgc aggttccaac accagacgct ggaaaacggg 3300
tacgacgtct accactctcc tcagtatcac ttcttggtca gtctgggccc ggccaagaga 3360
gccttcctgc caggcatgaa cccacccccg tactcccagt tcctgtcccg gaggaacgag 3420
atccccctaa ttcacttcaa cccccccata ccacggcggc acaccagag cgccgaggac 3480
gactcggagc gggaccccct gaacgtgctg aagccccggg cccggatgac cccggccccg 3540
gcctcctgtt cacaggagct cccgagcgcc gaggacaaca gcccgatggc cagtgacca 3600
ttaggggtgg tcaggggccc tcgagtgaac acgcacgctg ggggaacggg cccggaaggc 3660
tgccgcccct tcgccaagtt catcggaggt ggaggttcaa aaaccacac gtgtcctcct 3720
tgtcctgccc cagaagcagc aggtggtcca tcagtttttc ttttcctcc caaaccgaag 3780
gatacgtga tgatctctcg cacgcctgag gtgacatgcg tcgtagtaga cgtgagccac 3840
gaagatcccg aggtgaagtt caattggtat gtggacggag tagaagtga taacgcgaaa 3900
actaagccgc gcgaggaaca atataacagt acttacaggg tggatccgt gtcacagtc 3960
ctgcaccagg actggctgaa cggtaaggaa tacaagtga aagtaagcaa caaggcactt 4020
cccgcgcta ttgagaaaac aatctccaag gcgaaggac aaccaagaga acctcagggt 4080
tacactctcc cgcttccag ggaagagatg accaaaaatc aagtttcct gacttgctc 4140
gtcaaaggat tctacccttc cgacattgct gttgaatggg aaagcaatgg acaaccagag 4200
aacaactaca agacaacacc cccggtgctg gatagtgacg gatctttctt tctctactca 4260
aagctgaccg tggataagtc caggtggcag cagggaaacg tgttttcctg ctctgtcatg 4320
catgaagcgc tgcataatca ctataccag aagtctctga gcttgagccc aggcaagtaa 4380

```

<210> 47

<211> 1459

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 47

```

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

```

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575

ES 2 605 302 T3

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu

ES 2 605 302 T3

820	825	830
Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val	835	840
Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly	850	860
Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His	865	870
Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn	885	890
Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr	900	910
Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr	915	920
Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr	930	940
Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu	945	950
Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe	965	970
His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	980	985
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu	995	1000
Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr	1010	1015
Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val	1025	1030
Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg	1040	1045
Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg	1055	1060
		1065

Arg	Tyr	Leu	Cys	Met	Asp	Phe	Arg	Gly	Asn	Ile	Phe	Gly	Ser	His
	1070					1075					1080			
Tyr	Phe	Asp	Pro	Glu	Asn	Cys	Arg	Phe	Gln	His	Gln	Thr	Leu	Glu
	1085					1090					1095			
Asn	Gly	Tyr	Asp	Val	Tyr	His	Ser	Pro	Gln	Tyr	His	Phe	Leu	Val
	1100					1105					1110			
Ser	Leu	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ala	Phe	Leu	Pro	Gly	Met	Asn	Pro
	1115					1120					1125			
Pro	Pro	Tyr	Ser	Gln	Phe	Leu	Ser	Arg	Arg	Asn	Glu	Ile	Pro	Leu
	1130					1135					1140			
Ile	His	Phe	Asn	Thr	Pro	Ile	Pro	Arg	Arg	His	Thr	Gln	Ser	Ala
	1145					1150					1155			
Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Asp	Pro	Leu	Asn	Val	Leu	Lys	Pro	Arg
	1160					1165					1170			
Ala	Arg	Met	Thr	Pro	Ala	Pro	Ala	Ser	Cys	Ser	Gln	Glu	Leu	Pro
	1175					1180					1185			
Ser	Ala	Glu	Asp	Asn	Ser	Pro	Met	Ala	Ser	Asp	Pro	Leu	Gly	Val
	1190					1195					1200			
Val	Arg	Gly	Gly	Arg	Val	Asn	Thr	His	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Pro
	1205					1210					1215			
Glu	Gly	Cys	Arg	Pro	Phe	Ala	Lys	Phe	Ile	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	1220					1225					1230			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
	1235					1240					1245			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
	1250					1255					1260			
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
	1265					1270					1275			
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
	1280					1285					1290			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
	1295					1300					1305			

ES 2 605 302 T3

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gl
 1310 1315 1320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Ly
 1325 1330 1335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gl
 1340 1345 1350
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Gl
 1355 1360 1365
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gl
 1370 1375 1380
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gl
 1385 1390 1395
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser As
 1400 1405 1410
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Ar
 1415 1420 1425
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ali
 1430 1435 1440
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gl
 1445 1450 1455
 Lys

<210> 48

<211> 4353

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 48

```

atgcccgcca gcgccccgcc gcgcccgcgc cgccgctcgt gtcgctgctg    60
ctggtgctgc tgggcctggg cggccgccgc ctgctgctgc agccgggcga cggcgcgcag    120
acctgggccc gtttctcgcg gcctcctgcc cccgaggccg cgggcctctt ccagggcacc    180
ttccccgacg gcttctctg ggccgtgggc agcgcgcct accagaccga gggcggtg    240
cagcagcacg gcaaggggtg gtccatctgg gatacgttca cccaccaccc cctggcacc    300
ccgggagact cccggaacgc cagtctgccg ttgggcgcgc cgtcgctcgt gcagcccgcc    360

```

gctgagccca ttttcggctc tggagattat ccatgggtga tgagggactg gctgaaccaa 2340
 agaaacaatt ttcttcttcc ttatttctact gaagatgaaa aaaagctaatt ccagggtacc 2400
 ttgactttt tggctttaag ccattatacc accatccttg tagactcaga aaaagaagat 2460
 ccaataaaat acaatgatta cctagaagtg caagaaatga ccgacatcac gtggctcaac 2520
 tccccagtc aggtggcggg agtgccctgg gggttgcgca aagtgtgaa ctggctgaag 2580
 ttcaagtacg gagacctccc catgtacata atatccaacg gaatcgatga cgggctgcat 2640
 gctgaggacg accagctgag ggtgtattat atgcagaatt acataaacga agctctcaaa 2700
 gccacatac tggatggtat caatctttgc ggatactttg cttattcgtt taacgaccgc 2760
 acagctccga ggtttggcct ctatcggtat gctgcagatc agtttgagcc caaggcatcc 2820
 atgaaacatt acaggaaaat tattgacagc aatggtttcc cggggccaga aactctggaa 2880
 agattttgtc cagaagaatt caccgtgtgt actgagtga gtttttttca caccgaaag 2940
 tcttttaggat ccggaggtgg aggttcagga ggtggaggtt caggaggtgg aggttcactt 3000
 aagtatccca atgcctcccc actgctcggc tccagctggg gtggcctgat ccacctgtac 3060
 acagccacag ccaggaacag ctaccacctg cagatccaca agaatggcca tgtggatggc 3120
 gcaccccatc agaccatcta cagtgcctg atgatcagat cagaggatgc tggctttgtg 3180
 gtgattacag gtgtgatgag cagaagatac ctctgcatgg atttcagagg caacattttt 3240
 ggatcacact atttcgaccc ggagaactgc aggttccaac accagacgct ggaaaacggg 3300
 tacgacgtct accactctcc tcagtatcac ttcctgggta gtctgggccc ggccaagaga 3360
 gccttctctg caggcatgaa cccacccccg tactcccagt tcctgtcccg gaggaacgag 3420
 atccccctaa ttcacttcaa ccccccata ccacggcggc acaccagag cgccgaggac 3480
 gactcggagc gggaccccc gaacgtgctg aagccccggg cccggatgac cccggccccg 3540
 gcctcctgtt cacaggagct cccgagcgcc gaggacaaca gcccgatggc cagtgacca 3600
 ttaggggtgg tcagggggcg tcgagtgaac acgcacgctg ggggaacggg cccggaaggc 3660
 tgccgcccc tgcgaagt catcgaggt ggaggttcag cccagaagc agcaggtggt 3720
 ccatcagttt ttcttttccc tcccaaacc aaggatacgc tgatgatctc tcgcacgcct 3780
 gaggtgacat gcgtcgtagt agacgtgagc cacgaagatc ccgaggtgaa gttcaattgg 3840
 tatgtggacg gagtagaagt gcataacgcg aaaactaagc cgcgcgagga acaatataac 3900
 agtacttaca ggggtggtatc cgtgctcaca gtcctgcacc aggactggct gaacggtaag 3960
 gaatacaagt gcaaagtaag caacaaggca cttcccgccg ctattgagaa aacaatctcc 4020
 aaggcgaagg gacaaccaag agaacctcag gtttactctc tcccgccttc cagggaagag 4080
 atgacaaaa atcaagtttc cctgacttgc ctcgtcaaag gattctaccc ttccgacatt 4140

 gctgttgaat gggaaagcaa tggacaacca gagaacaact-acaagacaac acccccgggtg 4200
 ctggatagtg acggatcttt ctttctctac tcaaagctga ccgtggataa gtccaggtgg 4260
 cagcagggaa acgtgttttc ctgctctgtc atgcatgaag cgctgcataa tcactatacc 4320
 cagaagtctc tgagcttgag cccaggcaag taa 4353

<210> 49

<211> 1450

5 <212> PRT

ES 2 605 302 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 49

```

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Ser
1      5      10     15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20     25     30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35     40     45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50     55     60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65     70     75     80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85     90     95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100    105    110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115    120    125

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

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145    150    155    160

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

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180    185    190

```

ES 2 605 302 T3

His Trp Asp₁₉₅ Leu Pro Gln Arg Leu₂₀₀ Gln Asp Ala Tyr Gly₂₀₅ Gly Trp Ala
 Asn Arg₂₁₀ Ala Leu Ala Asp His₂₁₅ Phe Arg Asp Tyr Ala₂₂₀ Glu Leu Cys Phe
 Arg His Phe Gly Gly Gln₂₃₀ Val Lys Tyr Trp Ile₂₃₅ Thr Ile Asp Asn Pro₂₄₀
 Tyr Val Val Ala Trp₂₄₅ His Gly Tyr Ala Thr₂₅₀ Gly Arg Leu Ala Pro Gly₂₅₅
 Ile Arg Gly Ser₂₆₀ Pro Arg Leu Gly Tyr₂₆₅ Leu Val Ala His Asn₂₇₀ Leu Leu
 Leu Ala His₂₇₅ Ala Lys Val Trp His₂₈₀ Leu Tyr Asn Thr Ser₂₈₅ Phe Arg Pro
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser₂₉₅ Ile Ala Leu Ser Ser₃₀₀ His Trp Ile Asn
 Pro Arg Arg Met Thr Asp₃₁₀ His Ser Ile Lys Glu₃₁₅ Cys Gln Lys Ser Leu₃₂₀
 Asp Phe Val Leu Gly₃₂₅ Trp Phe Ala Lys Pro₃₃₀ Val Phe Ile Asp Gly₃₃₅ Asp
 Tyr Pro Glu Ser₃₄₀ Met Lys Asn Asn Leu₃₄₅ Ser Ser Ile Leu Pro₃₅₀ Asp Phe
 Thr Glu Ser₃₅₅ Glu Lys Lys Phe Ile₃₆₀ Lys Gly Thr Ala Asp₃₆₅ Phe Phe Ala
 Leu Cys₃₇₀ Phe Gly Pro Thr Leu₃₇₅ Ser Phe Gln Leu Leu₃₈₀ Asp Pro His Met
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu₃₉₀ Ser Pro Asn Leu Arg₃₉₅ Gln Leu Leu Ser Trp₄₀₀
 Ile Asp Leu Glu Phe₄₀₅ Asn His Pro Gln Ile₄₁₀ Phe Ile Val Glu Asn₄₁₅ Gly
 Trp Phe Val Ser₄₂₀ Gly Thr Thr Lys Arg₄₂₅ Asp Asp Ala Lys Tyr₄₃₀ Met Tyr
 Tyr Leu Lys₄₃₅ Lys Phe Ile Met Glu₄₄₀ Thr Leu Lys Ala Ile₄₄₅ Lys Leu Asp

ES 2 605 302 T3

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu

690		695		700
Lys 705	Ala	His	Ala	Leu
	Ala	Trp	His	Val
	Tyr	Asn	Glu	Lys
	Phe	Arg	His	
Ala	Gln	Asn	Gly	Lys
	Ile	Ser	Ile	Ala
	Leu	Gln	Ala	Asp
	Trp	Ile	Glu	
Pro	Ala	Cys	Pro	Phe
	Ser	Gln	Lys	Asp
	Lys	Glu	Val	Ala
	Glu	Arg	Val	
Leu	Glu	Phe	Asp	Ile
	Gly	Trp	Leu	Ala
	Glu	Pro	Ile	Phe
	Gly	Ser	Gly	
Asp	Tyr	Pro	Trp	Val
	Met	Arg	Asp	Trp
	Leu	Asn	Gln	Arg
	Asn	Asn	Phe	
Leu	Leu	Pro	Tyr	Phe
	Thr	Glu	Asp	Glu
	Lys	Lys	Leu	Ile
	Gln	Gly	Thr	
Phe	Asp	Phe	Leu	Ala
	Leu	Ser	His	Tyr
	Thr	Thr	Ile	Leu
	Val	Asp	Ser	
Glu	Lys	Glu	Asp	Pro
	Ile	Lys	Tyr	Asn
	Asp	Tyr	Leu	Glu
	Val	Gln	Glu	
Met	Thr	Asp	Ile	Thr
	Trp	Leu	Asn	Ser
	Pro	Ser	Gln	Val
	Ala	Val	Val	
Pro	Trp	Gly	Leu	Arg
	Lys	Val	Leu	Asn
	Trp	Leu	Lys	Phe
	Lys	Tyr	Gly	
Asp	Leu	Pro	Met	Tyr
	Ile	Ile	Ser	Asn
	Gly	Ile	Asp	Asp
	Gly	Leu	His	
Ala	Glu	Asp	Asp	Gln
	Leu	Arg	Val	Tyr
	Tyr	Met	Gln	Asn
	Tyr	Ile	Asn	
Glu	Ala	Leu	Lys	Ala
	His	Ile	Leu	Asp
	Gly	Ile	Asn	Leu
	Cys	Gly	Tyr	
Phe	Ala	Tyr	Ser	Phe
	Asn	Asp	Arg	Thr
	Ala	Pro	Arg	Phe
	Gly	Leu	Tyr	
Arg	Tyr	Ala	Ala	Asp
	Gln	Phe	Glu	Pro
	Lys	Ala	Ser	Met
	Lys	His	Tyr	

ES 2 605 302 T3

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155
 Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170
 Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185

ES 2 605 302 T3

Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Gly Gly Gly Ser
 1220 1225 1230
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 1235 1240 1245
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 1250 1255 1260
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 1265 1270 1275
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 1280 1285 1290
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 1295 1300 1305
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 1310 1315 1320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 1325 1330 1335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 1340 1345 1350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 1355 1360 1365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 1370 1375 1380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 1385 1390 1395
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 1400 1405 1410
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 1415 1420 1425

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 1430 1435 1440
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1445 1450

<210> 50

<211> 1449

ES 2 605 302 T3

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 50

```

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc    60
gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac    120
cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat    180
gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct    240
ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttctcagaggc    300
aacatttttg gatcacacta tttcgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg    360
gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggccgg    420
gcgaagagag ctttctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccg    480
aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac accccatac cacggcggca caccagagc    540
gccgaggagc actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccggg ccggatgacc    600
ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc    660
agtgaacctat taggggtggg caggggctgg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc    720
ccggaaggct gccgccccct cgccaagttc atcggagggt gaggttcaaa aaccacacg    780
tgtctcctt gtctgcccc agaagcagca ggtgggtccat cagttttct tttccctccc    840
aaacccaagg atacgtgat gatctctcgc acgcctgagg tgacatgcgt cgtagtagac    900
gtgagccacg aagatcccga ggtgaagttc aattggtatg tggacggagt agaagtgcac    960
aacgcgaaaa ctaagccgag cgaggaacaa tataacagta cttacagggt ggtatccgtg   1020
ctcacagtcc tgcaccagga ctggctgaac ggtaagggaat acaagtgcaa agtaagcaac   1080
aaggcacttc ccgcgcttat tgagaaaaca atctccaagg cgaagggaca accaagagaa   1140
cctcagggtt acactctccc gccttcagg gaagagatga ccaaaaatca agtttccctg   1200
acttgctcgc tcaaaggatt ctaccttcc gacattgctg ttgaatggga aagcaatgga   1260
caaccagaga acaactacaa gacaacaccc ccggtgctgg atagtgcgg atctttcttt   1320
ctctactcaa agctgaccgt ggataagtcc aggtggcagc agggaaacgt gtttctctgc   1380
tctgtcatgc atgaagcgct gcataatcac tataccaga _agtctctgag cttgagccca   1440

ggcaagtaa                                     1449

```

5 <210> 51

<211> 482

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 51

ES 2 605 302 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

ES 2 605 302 T3

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys

<210> 52

<211> 1422

5 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 52

```

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc   60
gtcctcagag cctatcccaa tgccctccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac   120
cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat   180
gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct   240
ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc   300
aacatttttg gatcacacta tttcgaccgg gagaactgca ggtccaaca ccagacgctg   360
gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggccgg   420
gcgaagagag ctttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actcccagtt cctgtcccgg   480
aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac accccatac cacggcgga caccagagc   540
gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccggg ccgatgacc   600
ccggccccgg ctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag ccgatggcc   660
agtgaacctat taggggtggg cagggcggt cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc   720
ccggaaggct gccgccccct cgccaagttc atcggagggt gaggttcagc ccagaagca   780
gcaggtggtc catcagtttt tcttttcct cccaaacca aggatacgt gatgatctct   840
cgcacgcctg aggtgacatg cgtcgtagta gacgtgagcc acgaagatcc cgaggtgaag   900
ttcaattggg atgtggacgg agtagaagtg cataacgca aaactaagcc gcgcgaggaa   960
caatataaca gtacttacag ggtggatatc gtgctcacag tcctgcacca ggactggctg  1020
aacggtaagg aatacaagtg caaagtaagc aacaaggcac ttcccgccg tattgagaaa  1080
acaatctcca aggcgaaggg acaaccaaga gaacctcagg ttactactct cccgccttcc  1140
agggaagaga tgacaaaaa tcaagtttcc ctgacttgcc tcgtcaaagg attctaccct  1200
tccgacattg ctgttgaatg ggaaagcaat ggacaaccag agaacaacta caagacaaca  1260
ccccgggtgc tggatagtga cggatctttc tttctctact caaagctgac cgtggataag  1320
tccaggtggc agcagggaaa cgtgttttcc tgctctgtca tgcataagc gctgcataat  1380
cactataccc agaagtctct gagcttgagc ccaggcaagt aa                    1422

```

<210> 53

5 <211> 473

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 53

ES 2 605 302 T3

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

ES 2 605 302 T3

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 ---

<210> 54

<211> 1228

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 54

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp

ES 2 605 302 T3

465					470					475					480				
Phe	Leu	Ser	Gln	Asp 485	Lys	Met	Leu	Leu	Pro 490	Lys	Ser	Ser	Ala	Leu 495	Phe				
Tyr	Gln	Lys	Leu 500	Ile	Glu	Lys	Asn	Gly 505	Phe	Pro	Pro	Leu	Pro 510	Glu	Asn				
Gln	Pro	Leu 515	Glu	Gly	Thr	Phe	Pro 520	Cys	Asp	Phe	Ala	Trp 525	Gly	Val	Val				
Asp	Asn 530	Tyr	Ile	Gln	Val	Asp 535	Thr	Thr	Leu	Ser	Gln 540	Phe	Thr	Asp	Leu				
Asn 545	Val	Tyr	Leu	Trp	Asp 550	Val	His	His	Ser	Lys 555	Arg	Leu	Ile	Lys	Val 560				
Asp	Gly	Val	Val	Thr 565	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser 570	Tyr	Cys	Val	Asp	Phe 575	Ala				
Ala	Ile	Gln	Pro 580	Gln	Ile	Ala	Leu	Leu 585	Gln	Glu	Met	His	Val 590	Thr	His				
Phe	Arg	Phe 595	Ser	Leu	Asp	Trp	Ala 600	Leu	Ile	Leu	Pro	Leu 605	Gly	Asn	Gln				
Ser	Gln 610	Val	Asn	His	Thr	Ile 615	Leu	Gln	Tyr	Tyr	Arg 620	Cys	Met	Ala	Ser				
Glu 625	Leu	Val	Arg	Val	Asn 630	Ile	Thr	Pro	Val	Val 635	Ala	Leu	Trp	Gln	Pro 640				
Met	Ala	Pro	Asn 645	Gln	Gly	Leu	Pro	Arg	Leu 650	Leu	Ala	Arg	Gln	Gly 655	Ala				
Trp	Glu	Asn	Pro 660	Tyr	Thr	Ala	Leu	Ala 665	Phe	Ala	Glu	Tyr	Ala 670	Arg	Leu				
Cys	Phe	Gln 675	Glu	Leu	Gly	His	His 680	Val	Lys	Leu	Trp	Ile 685	Thr	Met	Asn				
Glu	Pro 690	Tyr	Thr	Arg	Asn 695	Met	Thr	Tyr	Ser	Ala	Gly 700	His	Asn	Leu	Leu				
Lys 705	Ala	His	Ala	Leu	Ala 710	Trp	His	Val	Tyr	Asn 715	Glu	Lys	Phe	Arg	His 720				

ES 2 605 302 T3

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1220 1225

<210> 55

<211> 1228

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 55

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

ES 2 605 302 T3

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
 435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe

ES 2 605 302 T3

450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700

ES 2 605 302 T3

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn⁻ Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735
 Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910
 Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925
 Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960

ES 2 605 302 T3

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Le
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155
 Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170
 Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185
 Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Ser Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 56

<211> 1228

5 <212> PRT

ES 2 605 302 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 56

```

Met  Pro  Ala  Ser  Ala  Pro  Pro  Arg  Arg  Pro  Arg  Pro  Pro  Pro  Pro  Ser
 1      5      10      15

Leu  Ser  Leu  Leu  Leu  Val  Leu  Leu  Gly  Leu  Gly  Gly  Arg  Arg  Leu  Arg
20      25      30

Ala  Glu  Pro  Gly  Asp  Gly  Ala  Gln  Thr  Trp  Ala  Arg  Phe  Ser  Arg  Pro
35      40      45

Pro  Ala  Pro  Glu  Ala  Ala  Gly  Leu  Phe  Gln  Gly  Thr  Phe  Pro  Asp  Gly
50      55      60

Phe  Leu  Trp  Ala  Val  Gly  Ser  Ala  Ala  Tyr  Gln  Thr  Glu  Gly  Gly  Trp
65      70      75      80

Gln  Gln  His  Gly  Lys  Gly  Ala  Ser  Ile  Trp  Asp  Thr  Phe  Thr  His  His
85      90      95

Pro  Leu  Ala  Pro  Pro  Gly  Asp  Ser  Arg  Asn  Ala  Ser  Leu  Pro  Leu  Gly
100     105     110

Ala  Pro  Ser  Pro  Leu  Gln  Pro  Ala  Thr  Gly  Asp  Val  Ala  Ser  Asp  Ser
115     120     125

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

Thr  His  Tyr  Arg  Phe  Ser  Ile  Ser  Trp  Ala  Arg  Val  Leu  Pro  Asn  Gly
145     150     155     160

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

Leu  Glu  Arg  Leu  Arg  Glu  Leu  Gly  Val  Gln  Pro  Val  Val  Thr  Leu  Tyr
180     185     190
    ..

```

ES 2 605 302 T3

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205
 Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
 420 425 430
 Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp

ES 2 605 302 T3

435 440 445
 Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
 450 455 460
 Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
 465 470 475 480
 Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
 485 490 495
 Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
 500 505 510
 Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
 515 520 525
 Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
 530 535 540
 Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
 565 570 575
 Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
 580 585 590
 Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
 595 600 605
 Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
 610 615 620
 Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
 625 630 635 640
 Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
 645 650 655
 Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685

ES 2 605 302 T3

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700
 Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735
 Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910
 Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925
 Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940

ES 2 605 302 T3

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Ala Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155
 Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170
 Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185
 Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 57

<211> 1228

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 57

```

Met  Pro  Ala  Ser  Ala  Pro  Pro  Arg  Arg  Pro  Arg  Pro  Pro  Pro  Pro  Ser
 1      5      10     15

Leu  Ser  Leu  Leu  Leu  Val  Leu  Leu  Gly  Leu  Gly  Gly  Arg  Arg  Leu  Arg
20     25     30

Ala  Glu  Pro  Gly  Asp  Gly  Ala  Gln  Thr  Trp  Ala  Arg  Phe  Ser  Arg  Pro
35     40     45

Pro  Ala  Pro  Glu  Ala  Ala  Gly  Leu  Phe  Gln  Gly  Thr  Phe  Pro  Asp  Gly
50     55     60

Phe  Leu  Trp  Ala  Val  Gly  Ser  Ala  Ala  Tyr  Gln  Thr  Glu  Gly  Gly  Trp
65     70     75     80

Gln  Gln  His  Gly  Lys  Gly  Ala  Ser  Ile  Trp  Asp  Thr  Phe  Thr  His  His
85     90     95

Pro  Leu  Ala  Pro  Pro  Gly  Asp  Ser  Arg  Asn  Ala  Ser  Leu  Pro  Leu  Gly
100    105    110

Ala  Pro  Ser  Pro  Leu  Gln  Pro  Ala  Thr  Gly  Asp  Val  Ala  Ser  Asp  Ser
115    120    125

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

Thr  His  Tyr  Arg  Phe  Ser  Ile  Ser  Trp  Ala  Arg  Val  Leu  Pro  Asn  Gly
145    150    155    160

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

```

ES 2 605 302 T3

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
 180 185 190
 His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205
 Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
 405 410 415
 Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr

ES 2 605 302 T3

420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

ES 2 605 302 T3

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700
 Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735
 Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910
 Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925

ES 2 605 302 T3

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155
 Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170

ES 2 605 302 T3

Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Ser Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185
 Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Ser Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 58

<211> 1228

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 58

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

ES 2 605 302 T3

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
 165 170 175
 Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
 180 185 190
 His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
 195 200 205
 Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
 210 215 220
 Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
 245 250 255
 Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
 260 265 270
 Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
 275 280 285
 Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
 290 295 300
 Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
 325 330 335
 Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
 340 345 350
 Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
 355 360 365
 Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
 370 375 380
 Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
 385 390 395 400
 Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly

ES 2 605 302 T3

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
 660 665 670
 Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
 675 680 685
 Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
 690 695 700
 Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
 705 710 715 720
 Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
 725 730 735
 Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
 740 745 750
 Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
 755 760 765
 Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
 770 775 780
 Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
 785 790 795 800
 Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
 805 810 815
 Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
 820 825 830
 Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
 835 840 845
 Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
 850 855 860
 Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
 865 870 875 880
 Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
 885 890 895
 Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
 900 905 910

ES 2 605 302 T3

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
 915 920 925
 Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
 945 950 955 960
 Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
 965 970 975
 His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 980 985 990
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro L
 995 1000 1005
 Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
 1025 1030 1035
 Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
 1040 1045 1050
 Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
 1055 1060 1065
 Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
 1070 1075 1080
 Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
 1100 1105 1110
 Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
 1115 1120 1125
 Pro Pro Tyr Ser Ala Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
 1130 1135 1140
 Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
 1145 1150 1155

ES 2 605 302 T3

Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
 1160 1165 1170
 Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Ser Ser Gln Glu Leu Pro
 1175 1180 1185
 Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
 1190 1195 1200
 Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
 1205 1210 1215
 Glu Gly Ser Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
 1220 1225

<210> 59

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 59

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

ES 2 605 302 T3

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
 145 150 155 160
 Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
 165 170 175
 His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
 180 185 190
 Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Ser Ser Gln
 195 200 205
 Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
 210 215 220
 Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

ES 2 605 302 T3

```

385          390          395          400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
          405          410          415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
          420          425          430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
          435          440          445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
          450          455          460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465          470          475          480
Gly Lys

```

<210> 60

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 60

```

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

```

ES 2 605 302 T3

	115		120		125										
Ser	Pro	Gln	Tyr	His	Phe	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	Arg	Ala	Lys	Arg	Ala
	130					135					140				
Phe	Leu	Pro	Gly	Met	Asn	Pro	Pro	Pro	Tyr	Ser	Gln	Phe	Leu	Ser	Arg
145					150					155					160
Arg	Asn	Glu	Ile	Pro	Leu	Ile	His	Phe	Asn	Thr	Pro	Ile	Pro	Arg	Arg
				165					170					175	
His	Thr	Gln	Ser	Ala	Glu	Asp	Asp	Ser	Glu	Arg	Asp	Pro	Leu	Asn	Val
			180					185					190		
Leu	Lys	Pro	Arg	Ala	Arg	Met	Thr	Pro	Ala	Pro	Ala	Ser	Cys	Ser	Gln
		195					200					205			
Glu	Leu	Pro	Ser	Ala	Glu	Asp	Asn	Ser	Pro	Met	Ala	Ser	Asp	Pro	Leu
	210					215					220				
Gly	Val	Val	Arg	Gly	Gly	Arg	Val	Asn	Thr	His	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly
225					230					235					240
Pro	Glu	Gly	Ser	Arg	Pro	Phe	Ala	Lys	Phe	Ile	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245					250					255	
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly
			260					265					270		
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
		275					280					285			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
	290					295					300				
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
305					310					315					320
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
				325					330					335	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
			340					345					350		
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
		355					360					365			

ES 2 605 302 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg⁻ Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys

<210> 61

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 61

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

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys

<210> 62

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 62

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

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys

<210> 63

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 63

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

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys₃₂₅ Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg₃₃₅
 Val Val Ser Val₃₄₀ Leu Thr Val Leu His₃₄₅ Gln Asp Trp Leu Asn₃₅₀ Gly Lys
 Glu Tyr Lys₃₅₅ Cys Lys Val Ser Asn₃₆₀ Lys Ala Leu Pro Ala₃₆₅ Pro Ile Glu
 Lys Thr₃₇₀ Ile Ser Lys Ala Lys₃₇₅ Gly Gln Pro Arg Glu₃₈₀ Pro Gln Val Tyr
 Thr₃₈₅ Leu Pro Pro Ser Arg₃₉₀ Glu Glu Met Thr Lys₃₉₅ Asn Gln Val Ser Leu₄₀₀
 Thr Cys Leu Val Lys₄₀₅ Gly Phe Tyr Pro Ser₄₁₀ Asp Ile Ala Val Glu₄₁₅ Trp
 Glu Ser Asn Gly₄₂₀ Gln Pro Glu Asn₄₂₅ Asn Tyr Lys Thr Thr Pro₄₃₀ Pro Val
 Leu Asp Ser₄₃₅ Asp Gly Ser Phe Phe₄₄₀ Leu Tyr Ser Lys Leu₄₄₅ Thr Val Asp
 Lys Ser₄₅₀ Arg Trp Gln Gln Gly₄₅₅ Asn Val Phe Ser Cys₄₆₀ Ser Val Met His
 Glu Ala Leu His Asn His₄₇₀ Tyr Thr Gln Lys Ser₄₇₅ Leu Ser Leu Ser Pro₄₈₀
 Gly Lys

<210> 64

<211> 473

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 64

Met Leu Gly Ala Arg₅ Leu Arg Leu Trp Val₁₀ Cys Ala Leu Cys Ser₁₅ Val
 Cys Ser Met Ser₂₀ Val Leu Arg Ala Tyr₂₅ Pro Asn Ala Ser Pro₃₀ Leu Leu
 Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 65

<211> 473

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 65

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15
 Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20 25 30

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 66

<211> 473

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 66

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15
 Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20 25 30

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 67

<211> 473

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 67

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15
 Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
 20 25 --- 30

ES 2 605 302 T3

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

ES 2 605 302 T3

```

                275                280                285
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
          325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
          340 345 350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
          355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
          370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
          405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
          420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
          435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
          450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

```

<210> 68

<211> 473

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 68

```

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15
Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu

```

ES 2 605 302 T3

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro⁻ Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 69

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 69

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
 1 5 10 15

ES 2 605 302 T3

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

<210> 70

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Macaca mulatta

<400> 70

ES 2 605 302 T3

```

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1      5      10      15

Cys Ser Met Ser Val Ile Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20      25      30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35      40      45

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

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65      70      75      80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85      90      95

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asn Pro Glu Asn
100      105      110

Cys Arg Phe Arg His Trp Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115      120      125

Ser Pro Gln His His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130      135      140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145      150      155      160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Arg Pro Arg Arg
165      170      175

His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180      185      190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195      200      205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Val Ala Ser Asp Pro Leu
210      215      220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225      230      235      240

---

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Phe Pro Lys Phe Ile
245      250

```

<210> 71

<211> 245

<212> PRT

5 <213> Bos taurus

<400> 71

ES 2 605 302 T3

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

<210> 72

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 72

ES 2 605 302 T3

Met Leu Gly Thr Cys Leu Arg Leu Leu Val Gly Val Leu Cys Thr Val
1 5 10 15

Cys Ser Leu Gly Thr Ala Arg Ala Tyr Pro Asp Thr Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Asn Trp Gly Ser Leu Thr His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Thr Ser Tyr His Leu Gln Ile His Arg Asp Gly His Val Asp Gly Thr
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Thr Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Ser Val Val Ile Thr Gly Ala Met Thr Arg Arg Phe Leu Cys Met
85 90 95

Asp Leu His Gly Asn Ile Phe Gly Ser Leu His Phe Ser Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Lys Phe Arg Gln Trp Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr Leu
115 120 125

Ser Gln Lys His His Tyr Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ile
130 135 140

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

Arg Asn Glu Val Pro Leu Leu His Phe Tyr Thr Val Arg Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Pro Pro Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

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

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Glu Gly Gly Pro Ala Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Asp Ala Arg Gly Gly Ala Gly Gly
225 230 235 240

Ala Asp Arg Cys Arg Pro Phe Pro Arg Phe Val
245 250

<210> 73

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 73

ES 2 605 302 T3

Met Leu Gly Ala Cys Leu Arg Leu Leu Val Gly Ala Leu Cys Thr Val
1 5 10 15

Cys Ser Leu Gly Thr Ala Arg Ala Tyr Ser Asp Thr Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Asn Trp Gly Ser Leu Thr His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Arg Asp Gly His Val Asp Gly Thr
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Thr Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Ser Val Val Ile Ile Gly Ala Met Thr Arg Arg Phe Leu Cys Met
85 90 95

Asp Leu Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser Tyr His Phe Ser Pro Glu Asn
100 105 110

Cys Arg Phe Arg Gln Trp Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr Leu
115 120 125

Ser Pro Lys His His Tyr Leu Val Ser Leu Gly Arg Ser Lys Arg Ile
130 135 140

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende una variante o un derivado funcionalmente activo del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante.
- 10 2. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de (a) está unido operativamente al extremo N del polipéptido de (b); o en donde el polipéptido de (b) está unido operativamente al extremo N del polipéptido de (a).
3. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el polipéptido de (a) y el polipéptido de (b) están conectados por un enlazante de polipéptido.
- 15 4. El polipéptido de fusión de la reivindicación 3, en donde el enlazante de polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18; o en donde el enlazante de polipéptido comprende al menos 1 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.
- 20 5. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el polipéptido de (a) está conectado por un enlace peptídico al extremo N de un enlazante de polipéptido, y el polipéptido de (b) está conectado por un enlace peptídico al extremo C de dicho enlazante de polipéptido; o en donde el polipéptido de (a) está conectado por un enlace peptídico al extremo C de dicho enlazante de polipéptido, y el polipéptido de (b) está conectado por un enlace peptídico al extremo N de dicho enlazante de polipéptido.
- 25 6. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el subdominio extracelular de la proteína Klotho es un dominio KL-D1 o un dominio KL-D2; o en donde el polipéptido de (b) comprende al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho.
- 30 7. El polipéptido de fusión de la reivindicación 6, en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho son al menos dos dominios KL-D1 en repeticiones en tándem; o en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho son al menos dos dominios KL-D2 en repeticiones en tándem; o en donde los al menos dos subdominios extracelulares de la proteína Klotho comprenden un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2; o en donde el polipéptido de (b) es el dominio extracelular de la proteína Klotho.
8. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un péptido señal.
- 35 9. El polipéptido de fusión de la reivindicación 8, en donde el péptido señal es el péptido señal de Klotho o el péptido señal IgG.
10. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se une específicamente a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.
11. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína Klotho es alfa-Klotho; o en donde la proteína Klotho es beta-Klotho.
- 40 12. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante funcionalmente activa del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) tiene una mutación en todas las posiciones R179, Q156, C206 y C244.
- 45 13. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95% o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, o 68.
14. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 o SEQ ID NO: 68.
15. El polipéptido de fusión de las reivindicaciones 1- 3 o 5, que comprende FcLALA.
16. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

18. Una célula huésped que contiene el ácido nucleico de la reivindicación 17.

19. Un polipéptido de fusión que comprende:

- 5 (a) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activa de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante, para uso como medicamento.

10 20. Un polipéptido de fusión que comprende:

- (a) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en R179 y una mutación en una o más de las posiciones Q156, C206 y C244; y (b) cualquiera de un fragmento Fc modificado que tiene una afinidad disminuida para el receptor Fc-gamma y/o una semivida en suero aumentada, o un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína Klotho o una variante o derivado funcionalmente activo de la misma; y, opcionalmente, (c) un enlazante, para uso en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad en un individuo seleccionado del grupo que consiste en una afección relacionada con la edad, un trastorno metabólico, hiperfosfatemia, calcinosis, enfermedad renal crónica, atrofia muscular y cáncer.

20 21. El polipéptido de fusión de la reivindicación 20, en donde la afección relacionada con la edad se selecciona del grupo que consiste en sarcopenia, atrofia de la piel, desgaste muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, presión arterial alta, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, disminución de la esperanza de vida, pérdida de memoria, arrugas, deterioro de la función renal y pérdida auditiva relacionada con la edad.

25 22. El polipéptido de fusión de la reivindicación 20, en donde el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes de Tipo II, síndrome metabólico, hiperglucemia y obesidad.

23. El polipéptido de fusión de la reivindicación 20, en donde el cáncer es cáncer de mama.

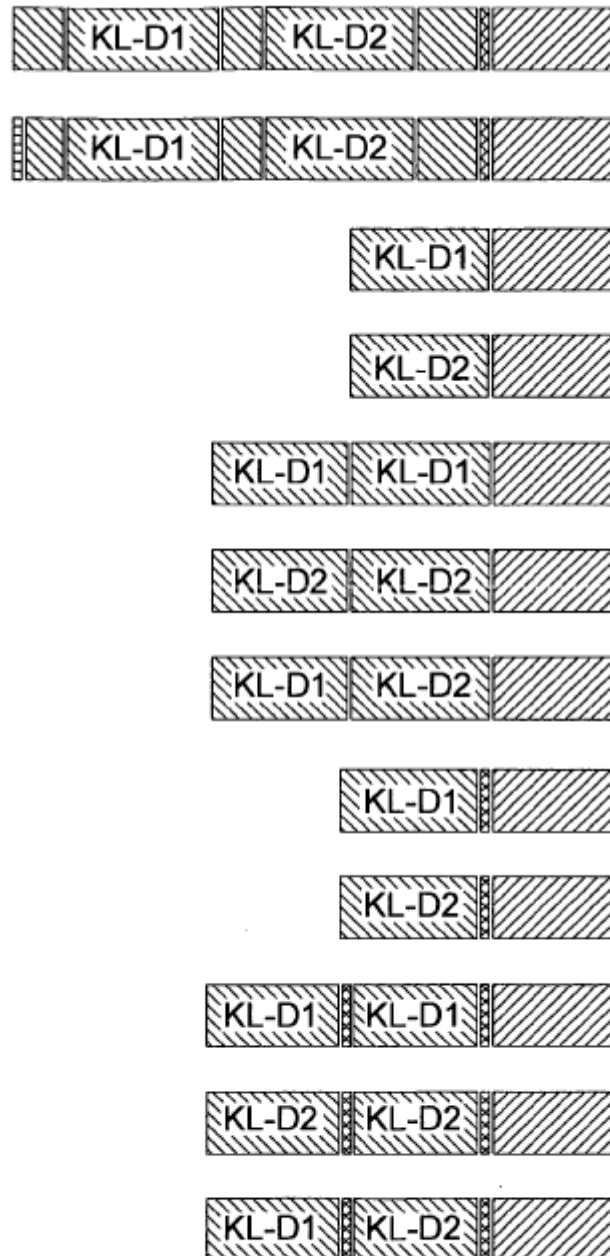
30 24. El polipéptido de fusión de las reivindicaciones 19-23, en donde el polipéptido de fusión comprende: (a) un polipéptido que comprende al menos un subdominio extracelular de una proteína alfa Klotho; y (b) un polipéptido que comprende una variante o derivado funcionalmente activo de FGF23 que tiene una mutación en todas las posiciones de Q156, C206 y C244 y R179.

25. El polipéptido de fusión de las reivindicaciones 19-24 para su uso en el tratamiento o la prevención de la atrofia muscular.

35 26. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 19-25, en donde la proteína Klotho es una proteína Klotho humana.

27. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión soluble de SEQ ID NO: 68 o 58.

Figura 1



: Kloto (dominio extracelular) o fragmento activo de klotho;
 : FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; : enlazante; : Péptido señal IgG

Figura 1 (continuación)

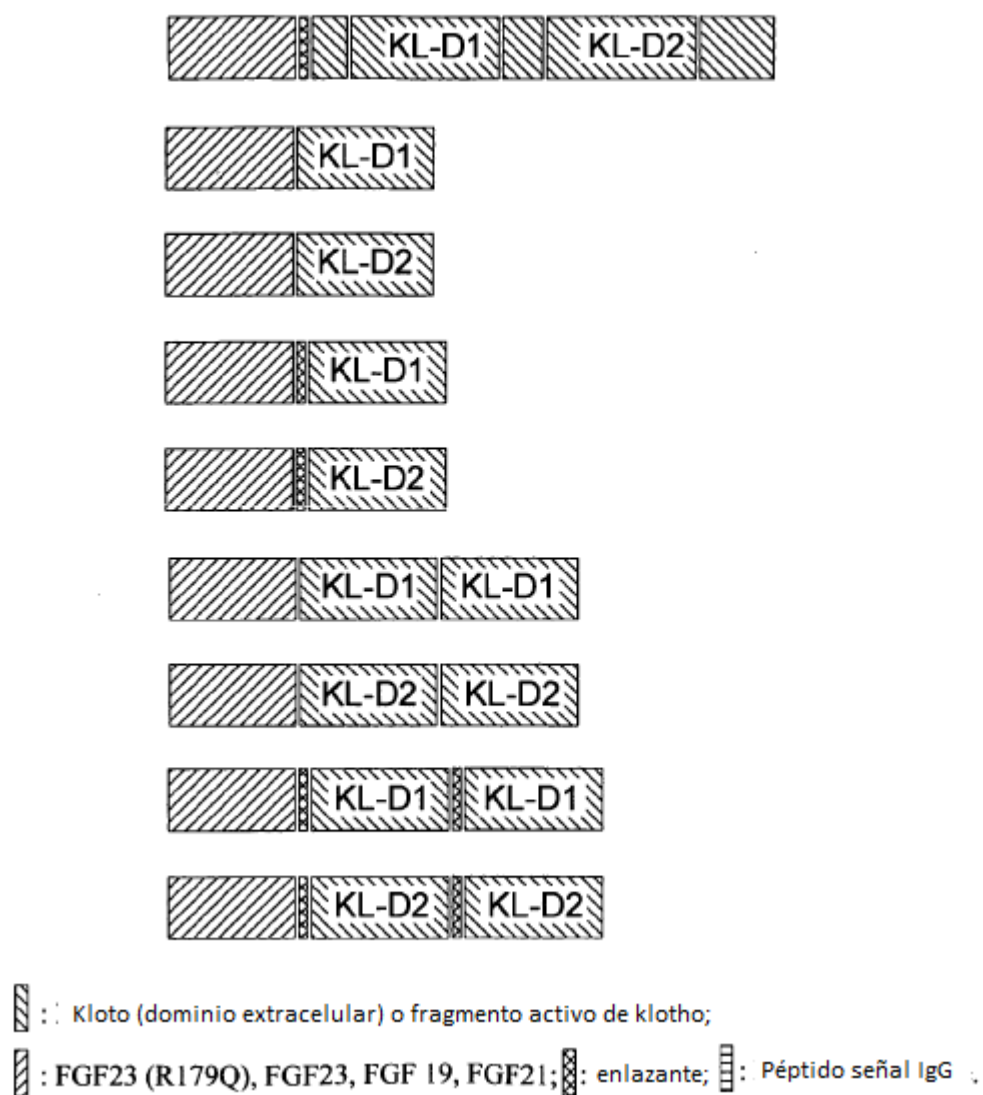


Figura 2

Secuencia de ácido nucleico de Klotho humano (NM_004795) (SEQ ID NO: 1)

Región codificante de la proteína: 9-3047

```

1  cgcgagcat  gcccgcagc  gcccgcgcg  gcgcgcgcg  gcgcgcgcg  ccgtcgtgt
61  cgctgctgt  ggtgctgtg  ggcctgggg  gccgcgcgt  ggcgtggag  cggggcgag
121  gcgcgcagc  ctgggcccgt  ttctgcggc  ctctgcccc  cgaggcccg  ggcctcttc
181  agggcacctt  ccccgacggc  ttctctggg  ccgtgggcag  cgccgctac  cagaccgag
241  gcggctggca  gcagcacggc  aagggtgct  ccctctggg  tacgttcac  caccacccc
301  tggcaccccc  gggagactcc  cggaacgca  gtctgcctt  gggcgcccc  tcgcccgtg
361  agcccgcac  cggggacgta  gccagcgca  gctacaaca  cgtcttcgc  gacacggag
421  cgctgogca  gctcggggc  actcaacta  gottctccat  ctctggggc  cgagtgttc
481  ccaatggcag  cgccggcgtc  cccaaccgc  aggggctgc  ctactaccg  cgctgctgg
541  agcggctg  ggagctggc  gtgcagccc  tggtaacct  gtaccactg  gacctgccc
601  agcgcctga  ggacgcctac  ggcggtggg  ccaaccgcg  cctggccgac  cacttcagg
661  attacggga  gctctgctt  cggcacttc  gcggtcagg  caagtactg  atcaccatc
721  acaacccta  cgtggtggc  tggcacggc  acgccaccg  gcgcctggc  ccggcatcc
781  ggggcagccc  gcggctggg  tacctgggt  cgcacaacct  cctcctggc  catgccaa
841  tctggcatc  ctacaatac  tcttccgtc  ccactcagg  aggtcaggt  tccattgccc
901  taagcttca  ctggatcaat  cctogaaga  tgaccgaca  cagcatcaa  gaatgtcaa
961  aatctctga  ctttgtact  ggttggttg  ccaaacccg  attattgat  ggtgactat
1021  ccgagagcat  gaagaataa  ctctcatct  ttctgcctg  ttttactga  tctgagaaa
1081  agttcatcaa  aggaactgt  gactttttt  ctcttggct  tggaccacc  ttgagtttc
1141  aacttttga  ccctcacat  aagtccgcc  aattggaat  tcccaacct  aggcactgc
1201  tttcctgat  tgacctgaa  ttttaacct  ctcaaatat  tattgtgaa  aatggtggt
1261  ttgtctcag  gaccaccaag  agagatgat  ccaaatatat  gtattacct  aaaaagtta
1321  tcatggaac  cttaaaagg  atcaagctg  atggggtga  tgcatcggg  tataccgat
1381  ggtccctcat  ggatggttc  gactggcga  gaggttacg  catcaggcg  ggaactctt
1441  atgttgact  tctaagcag  gacaagatg  tgttgccaa  gtcttcagc  ttgtctacc
1501  aaaagctga  agagaaaaa  ggttccctc  cttaacctg  aaatcagcc  ctagaagga
1561  catttccct  tgactttgt  tggggagtg  ttgacaact  cattcaagt  gataccact
1621  tgtctcagt  taccgacct  aatgtttac  tgtgggatg  ccaccacag  aaaaggctt
1681  ttaagtgga  tgggggttg  accaagaag  ggaaatcta  ctgtgttg  tttgtgcca
1741  tccagccca  gatcgctta  ctccaggaa  tgcacgtta  acattttgc  ttctccctg
1801  actgggcct  gatttccct  ctgggtaac  agtcccagg  gaaccacac  atcctgcag
1861  actatcgct  catggccag  gacttgttc  gtgtcaaat  cccccagtg  gtggcctgt
1921  ggcagcct  ggccccgaa  caaggactg  cgcgcctct  ggccaggcg  ggcgcctgg
1981  agaacccta  cactgcctg  gcttttgag  agtatgccg  actgtgctt  caagagctc
2041  gccatcacg  caagctttg  ataacgatg  atgagccgt  tacaagga  atgacatac
2101  gtgctggca  caacctctg  aaggcccat  cctggcttg  gcatgtgt  aatgaaaag
2161  ttaggcatg  tcagaatgg  aaaatatca  tagccttgc  ggctgattg  atagaacct
2221  cctgcccct  ctccaaaag  gacaaaagg  tggccgag  agttttgga  tttgacatt
2281  gctggtggc  tgagcccat  ttgggctct  gagattatc  atgggtgat  agggactgg
2341  tgaaccaa  aaacaattt  ctcttctct  atttactga  agatgaaaa  aagctaatt
2401  agggtacct  tgacttttg  gctttaagg  attatacc  catccttga  gactcagaa
2461  aagaagatc  aataaaata  aatgattac  tagaagtgc  agaaatgac  gacatcag
2521  ggctcaact  cccagtcag  gtggcggtg  tgccctggg  gttgcgcaa  gtgctgaat
2581  ggctgaagt  caagtacga  gacctccca  tgtacata  atccaacgg  atcgatgac
2641  ggctgcatg  tgaggacga  cagctgagg  tgtattata  gcagaattac  ataaacga
2701  ctctcaaag  ccacatact  gatggatat  atctttgcg  atactttgt  tattcgttt
2761  acgaccgac  agctccgag  ttggcctct  atcgttatg  tgcagatcag  tttgagcca
2821  aggcattcat  gaaacattac  aggaaaatta  ttgacagca  tggtttccc  ggccagaaa
2881  ctctgaaaag  attttgtca  gaagaattca  ccgtgtgtac  tgagtgcag  tttttcaca
2941  cccgaaagtc  tttactggt  ttcatagct  ttctatttt  tgcttctat  atttctctt
3001  cccttatatt  ttactactg  aagaaaggca  gaagaagta  caaatagtt  tgaacattt

```

```

3061 tctatttcatt ctttttgaag taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc
3121 taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaaacatt tttgtggctt
3181 atgacagagg ttttgaaatg ggcataagggt atcgtaaaat attgaataat gogaatagtg
3241 cctgaatttg ttctcttttt ggggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac
3301 acactaacia aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacattttgtg cagaaatttg
3361 aatgacaaga ttaggaatat tttctcttgc acccacttct aaatttaatg tttttcttga
3421 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc
3481 cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcttatgga aaagaagatg
3541 gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggcctggaat gtctctttcg aaagcaatgc
3601 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctgggttaat gacatacttg gagagcaaat
3661 tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaccctgtg gtccctgagg
3721 gatctgtctc actggcatct tgttgagggt cttgcacata ggaaactttt gataagtatc
3781 tgcggaaaaa caaacatgaa tctgttgata ttgggtctct caggaagcat aaagcaattg
3841 tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat
3901 gtgcaacatt atgattaatc ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga
3961 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgcactc
4021 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa
4081 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc
4141 tatttttatg tttgtctgtg acttctgtgg aagtagcttt gaactagttg tactttgaac
4201 tttcacgtcg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggtc attaggtctc atcctttaat
4261 gcccttataa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct
4321 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg
4381 ccaacctcac tgacacaggy tcatagtgtg taataatata ctgtactata taatatatca
4441 tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatatcca ttttaaagtg
4501 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt
4561 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaactatc atgcaagaa
4621 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttctacg
4681 tatttttatt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg
4741 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt ttaatatagt gttgagtatt
4801 ccaccacagg aatgtatcac aacttaacgg ttcccgtttg ttagactagt tcttatttaa
4861 tgttgatgaa tgttgtttta aaataatttt gttgtacat ttactttaat ttccttgact
4921 gtaaagagaa gtaattttgc tcttgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca
4981 actttttgac ttctttcata atc

```

Secuencia de aminoácidos de Klotho (NP_004786) (SEQ ID NO: 2)

```

1 MPASAPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGRR LRAEPGDAQ TWARFSRPPA PEAAGLFQGT
61 FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QHQKGASIW DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA
121 TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SACVPNRECL RYRRLRLRL
181 RELGVQPVVT LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWTIDNP
241 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPS MKNNLSSILP DFTSEKKFI
361 KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFS
421 GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD
481 FLSQDKMLLP KSSALFYQKL IEKNGFPPLP ENQFLEGTFF CDFANGVVDN YIQVDTTLSQ
541 FTDLVNVLWD VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALAQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
661 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA WHVYNEKFRH
721 AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ
781 RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN
841 SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK FKYGDLPYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFPGPETLE
961 RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLLAFIAFLF FASIIISLSL FYYSKGRRS YK

```

Secuencia de ácido nucleico de beta-Klotho (NM_175737) (SEQ ID NO: 3)

Región codificante de la proteína: 98-3232

```

1 atcctcagtc tcccagttca agctaatacat tgacagagct ttacaatcac aagctttttac
61 tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcacaatg aagccaggct gtgcggcagg
121 atctccaggg aatgaatgga ttttcttccag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa
181 tacaatgtcc aacgggggat tgcaaaagatc tgctatcctg tcagcaetta ttctgtaacg
241 agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac
301 tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaact tttctggggg
361 tattgggact ggagcattgc aagtgggaag gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc
421 tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag
481 tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt
541 ttatcaattt tcaatttctt ggccaaggct tttcccgat ggaatagtaa cagttgccaa
601 cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgttta gaaacattga
661 acctatagtt actttatacc actgggattt gccctttggca ctacaagaaa aatatggggg
721 gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat
781 gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca
841 tgggtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac
901 tgtgggacac aacttgatca aggtcactc gaaagttttg cataactaca acacacattt
961 ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa
1021 ccggtcggaa aacccgatgg atatatccaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg
1081 atggttttgc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt
1141 gttctctcgt ctaccatttt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga
1201 tttcttttgc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaaa
1261 gggacaaaat gtttcaacta atttaagaga agcgtgaac tggattaaac tggaatacaa
1321 caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctgggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga
1381 agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttctctcag caggtgtctc aagcaataag
1441 gttagatgaa atacgagtggt ttggttatac tgcttggctc ctctggatg gctttgaatg
1501 gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa
1561 agagcggaaa cctaagtcct cagcacacta ctacaaacag atcatacag aaaaatggtt
1621 ttcttttaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctctgggg
1681 tgctactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggtctcg tccccacagt tcagcgatcc
1741 tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag
1801 gctgaaaaaa cgaccgcctc aatgcacaga ttttghtaac atcaaaaaac aacttgagat
1861 gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgcctcg gattgggctt cgttctctcc
1921 cactggcaac ctgtcccgcg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggctag
1981 tgaggggctg aagcttggca tctcccgcat ggtcaccttg tattatccga cccacgcccc
2041 cctaggcctc cccgagcctc tgttgcattg cgacgggttg ctgaacccat cgacggccga
2101 ggccctccag gccacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg
2161 gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac
2221 ctacggggcg gcgcacaacc tgctgggtgg ccacgccttg gccctggcgc tctacgaccg
2281 gcagttcagg cctcacagc gcggggccgt gtcgtgtctg ctgcacgcgg actgggcgga
2341 acccgccaac cctatgctg actcgactg gagggcgggc gagcgcttcc tgcagttcga
2401 gategcctgg ttcccgagc cgctcttcaa gaocggggac taccocgagg ccatgaggga
2461 atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgcccg gccctaccca
2521 ggcgaaaagg aggtgctca agggcacggg cgacttctgc gcgtcaacc acttcaacc
2581 taggttctgt atgcaagagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca
2641 gtttctgcag gacatcacc ccctgagctc cccacgcgc ctggctgtga ttccctgggg
2701 ggtgcgcaag ctgctgcggg gggctccggg gaactacggc gacatggaca tttacatcac
2761 cgcagtggtc atgcagacc aggtctctga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg
2821 gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta
2881 ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttgattct tccatctga
2941 ttttaagct aaactctcaa tacaatttta caacaaagt atcagacga ggggttccc
3001 ttttgagaac agtagttcta gatgcagtc gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg
3061 cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcctt tctccacct
3121 ggttctaact ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc

```

3181 aaaaaactta caacacatac cattaagaa aggcaagaga gttgtagct aaactgatct
3241 gctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc

Secuencia de aminoácidos de beta-Klotho (NP_783864) (SEQ ID NO: 4)

1 mkpgcaagsp gnewiffstd eittryrntm sngglqrsvi lsalillrav tgfsgdgrai
61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgsiwh dhfihtlkn
121 vsstngssds yiflekdlia ldfigvsfyq fsiswprlfp dgiwtvanak glqyytllld
181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfcmfg drvkywiti
241 npylvawhgy gtgmhappgek gnlaavytvq hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcy qsmvsvlgwf anpihgddgy pegmrkklls vlpifseae
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvalnlreal nwikleynnp rilieangwf
421 tdsrvktedf taiymknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglly
481 vdfnsqker kpkssahyyk qiirengfsl kestdpvggq fpcdfswgt esvlkpesva
541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrllk trpaqctdfv nikklqlemla rmkvthyrfa
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvsvseg lklgisamvt lypthahlg lpepllhag
661 wlnpstaef qayaglcfe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrgndtyg aahnlvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaepflktg
781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrlkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
841 ydsdrdiqfl qditrlsapt rlvipwgvvr kllrwvrny qdmdiyitas giddqaledd
901 rlrkyyllgky lqevlkayli dkvrkgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
961 vissrgfpfe nsssrcsqtk entectvcfl lvqkkplifl gccffstlsl llsiaifqrq
1021 krrkfwkkn lqhiplkkkg rvvs

Secuencia de aminoácidos (KL-D1) de dominio Klotho 1 humana (SEQ ID NO: 5)

58 qgt
61 fpdgflwavg saayqteggw qhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfis iswarvlpng sagvnpregl ryyrrllerl
181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggg vkywitidnp
241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
301 hwinprmtd hsikecqksl dfvlgwafakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
361 kgtadffalc fgptlsfql dphmkfrgle spnlrqllsw idelfnhpqi fivengwfv
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrgllyvd
481 flsqdkmlp ksalfyqkl iekngf

Secuencia de aminoácidos (KL - D2) del dominio 2 de Klotho humano (SEQ ID NO: 6)

517 gtfp cdfawgvvdn yiqvdtllsq
541 ftdlnvylwd vhhskrlkv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemh thfrfslwa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapngglprl larqgawenp
661 ytalafaeya rlcqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlfdigwl aepifgsgdy pwwmrwlnd
781 rnnfllpyft edekklqgt fdfllalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavvpw glrkvlwllk fkygdipmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngf

Secuencia de aminoácidos (sin péptido señal) del dominio extracelular de Klotho (SEQ ID NO: 7)

28 epgdgaq twarfsrppa peaaglfqgt
61 fpdgflwavg saayqteggw qhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfis iswarvlpng sagvnpregl ryyrrllerl
181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggg vkywitidnp

```

241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
301 hwinprmttd hsihecqksl dfvlgwafakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekekfi
361 kgtadffalc fgptlsfqil dphmkfrqle spnlrqilsw idlefhnbpqi fivengwfvv
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrglfyvd
481 flsqdkmlp kssalfyqkl iekngfpplp enqplegtfp cdfawgvvdn yiqvdttlstq
541 ftdlnvylwd vhhskrlkv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfaldwa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
661 ytalafaeya rlcfcqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
781 rnnfllpyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavvpw glrkvlwkl fkygdipmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngfpgpetle
961 rfcpeeftvc tecsffhtrk sl

```

Secuencia de aminoácidos del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 8)

```
1 mpasapprrp rpppslsll lvllglgrrr lra
```

Secuencia de aminoácidos del péptido señal IgG (SEQ ID NO: 9)

```
1 msvltqvlal lllwltgtrc rrlra
```

Secuencia del ácido nucleico del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 10)

```
1 ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gtcca
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser)₃ (SEQ ID NO: 11)

```
1 GGGGSGGGGS GGGGS
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₄ Ser) (SEQ ID NO: 12)

```
1 GGGGS
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly) (SEQ ID NO: 13)

```
1 G
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly Gly) (SEQ ID NO: 14)

```
1 GG
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly Ser) (SEQ ID NO: 15)

```
1 GS
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Gly₂ Ser) (SEQ ID NO: 16)

```
1 GGS
```

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Ala) (SEQ ID NO: 17)

1 A

Secuencia de aminoácidos del enlazante del polipéptido (Ala Ala) (SEQ ID NO: 18)

1 AA

Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) dominio extracelular de Klotho del péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 19)

```

1 MPASAPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGGR LRAEPGDAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHKGASIW DTETHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DTESEKKFI KGTAFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRLQLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DIVIGYTAWSL MDGFWEHRYG SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTLSQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK PKYGDLPYI ISNGIDDLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RECPEEFTVC TECSFTHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLL GSSWGLIHL TATARNYHL QIHKNHVDG APHQTIYSAL
1051 MRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPFP YSQFLSRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) del dominio extracelular de Klotho del péptido señal IgG (SEQ ID NO: 20)

```

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPDG AQTWARFSRP PAPEAGLFQ
51 GTFPDGLFWA VGSAAYQTEG GWQHQKGAS IWDTFTHHPL APPGDSRNAS
101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
151 NGSAGVPNRE GLRYRRLLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
201 NRALADHFRD YAELEFRHFG GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
251 GSPRLGYLVA HNLLAHAKV WHLYNTSFRP TGGQVSIAL SSHWINPRM
301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDTESEKK
351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPRLQLL SWIDLEFNHP
401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
451 SLMDGFWEHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIKNGFPP
501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
551 KVDGVVTKR KSYCVDFAAI QPQIALLOEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ

```

601	SQVNHTILQY	YRCMASELVR	VNITPVVALW	QPMAPNQGLP	RLLARQGAWE
651	NPYTALAFAE	YARLCFQELG	HHVKLWITMN	EPYTRNMTYS	AGHNLLKAHA
701	LAWHVYNEKF	RHAQNGKISI	ALQADWIEPA	CPFSQKDKEV	AERVLEFDIG
751	WLAEPFSGG	DYPWVMRDWL	NQRNNFLLPY	FTEDEKKLIQ	GTFDFLALSH
801	YTTILVDSEK	EDPIKYNDYL	EVQEMTDITW	LNSPSQVAVV	PWGLRKVLNW
851	LKFKYGDLP	YIISNGIDDG	LHAEDDQLRV	YYMQNYINEA	LKAHILDGIN
901	LCGYFAYSFN	DRTAPRFGLY	RYAADQFEPK	ASMKHYRKII	DSNGFPGPET
951	LERFCPEEFT	VCTECSEFFHT	RKSLGSGGGG	SGGGSGGGGG	SLKYPNASPL
1001	LGSSWGGLIH	LYTATARNYS	HLQIHKNGHV	DGAPHQTIYS	ALMIRSEDAG
1051	FVVITGVMSR	RYLCMDFRGN	IFGSHYFDPE	NCRFQHQITL	NGYDVYHSPQ
1101	YHFLVSLGRA	KRAFLPGMNP	PPYSQFLSRR	NEIPLIHNT	PIPRRHTQSA
1151	EDDSERDPLN	VLKPRARMTF	APASCSQELP	SAEDNSPMAS	DPLGVVRGGR
1201	VNTHAGGTGP	EGCRPFAKFI	*		

Secuencia de aminoácidos de KL-D1-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 21)

1	MPASAPRRRP	RPPPPSLSL	LVLLGLGGR	LRAEPGDGAQ	TWARFSRPPA
51	PEAAGLFQGT	FPDGLFWAVG	SAAYQTEGGW	QQHGKGASIW	DTFTHHPLAP
101	PGDSRNASLP	LGAPSPLOPA	TGDSVSDSYN	NVFRDTEALR	ELGVTHYRFS
151	ISWARVLPNG	SAGVFNREGL	RYRRLLERL	RELGVQPVVT	LYHWDLPLQL
201	QDAYGGWANR	ALADHFRDYA	ELCFRHFQGG	VKYWITIDNP	YVVAWHGYAT
251	GRLAPGIRGS	PRLGYLVAHN	LLLAHAKVWH	LYNTSFRPTQ	GGQVSIALSS
301	HWINFRRTMD	HSIKECQKSL	DFVLGWFAKP	VFIDGDYDPE	MKNLNSILP
351	DFTESEKKFI	KGTADFFALC	FGPTLSFQLL	DPHMKFRQLE	SPNLRLQLSW
401	IDLEFNHPQI	FIVENGWVFS	GTTRRDDAKY	MYLKKFIME	TLKAIKLDGV
451	DVIGYTAWSL	MDGFEWHRGY	SIRRGFLFYVD	FLSQDKMLLP	KSSALFYQKL
501	IEKNGFPPLP	ENQPLEGSGG	GGSGGGSGGG	GGSLKYPNAS	PLLGSSWGGL
551	IHLTYATARN	SYHLQIHKNG	HVDGAPHQTI	YSALMIRSED	AGFVVITGVM
601	SRRYLCMDFR	GNIFGSHYFD	PENCRFQHQI	LENGYDVYHS	PQYHFLVSLG
651	RAKRAFLPGM	NPPYSQFLS	RRNEIPLIHF	NTPIPRRHTQ	SAEDDSERDP
701	LNVLKPRARM	TPAPASCSQE	LPSAEDNSPM	ASDPLGVVRG	GRVNTHAGGT
751	GPEGCRPFAK	FI*			

Secuencia de aminoácidos de KL-D2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 22)

1	MPASAPRRRP	RPPPPSLSL	LVLLGLGGR	LPLPENQPLE	GTFPCDFAWG
51	VVDNYIQVDT	TLSQFTDLNV	YLWDVHHSKR	LIKVDGVVTK	KRKSVCVDFE
101	AIQFQIALLO	EMHVTHFRFS	LDWALILPLG	NQSQVNHTIL	QYYRCMASEL
151	VRVNITPVVA	LWQPMAPNQG	LPRLLARQGA	WENPYTALAF	AEYARLCFQE
201	LGHVVKLWIT	MNEPYTRNMT	YSAGHNLLKA	HALAWHVYNE	KFRHAQNGKI
251	SIALQADWIE	PACFFSQKDK	EVAERVLEFD	IGWLAEPFPG	SGDYPWVMRD
301	WLNQRNNFLL	PYFTEDEKKL	IQGTFDFLAL	SHYTTILVDS	EKEDPIKYND
351	YLEVQEMTDI	TWLNPSQVA	VVPWGLRKVL	NWLKFKYGDL	PMYIISNGID
401	DGLHAEDDQL	RVYYMQNYIN	EALKAHILDG	INLCGYFAYS	FNDRTAPRFG
451	LYRYAADQFE	PKASMKHYRK	IIDSNGFPGP	ETLERFCPEE	FTVCTECSEF
501	HTRKSLGSGG	GGSGGGSGGG	GGSLKYPNAS	PLLGSSWGGL	IHLTYATARN
551	SYHLQIHKNG	HVDGAPHQTI	YSALMIRSED	AGFVVITGVM	SRRYLCMDFR
601	GNIFGSHYFD	PENCRFQHQI	LENGYDVYHS	PQYHFLVSLG	RAKRAFLPGM
651	NPPYSQFLS	RRNEIPLIHF	NTPIPRRHTQ	SAEDDSERDP	LNVLKPRARM
701	TPAPASCSQE	LPSAEDNSPM	ASDPLGVVRG	GRVNTHAGGT	GPEGCRPFAK
751	FI*				

Secuencia de aminoácidos (KL-D1)2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 23)

1	MPASAPRRRP	RPPPPSLSL	LVLLGLGGR	LRAEPGDGAQ	TWARFSRPPA
---	------------	-----------	-----------	------------	------------

```

51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNLSSILP
351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW
551 DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR
601 ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRLLERL RELGVQPVVT
651 LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
701 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ
751 GGQVSIALSS HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES
801 MKNLSSILP DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE
851 SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFS GTTKRDDAKY MYLKKFIME
901 TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP
951 KSSALFYQKL IEKNGFPPLP SGGGSGGGG SGGGSGSLKYP NASPLLSSW
1001 GGLIHLTYAT ARNSYHLQIH KNGHVDGAPH QTIYSALMIR SEDAGFVVIT
1051 GVMSRRYLCM DFRGNIFGSH YFDPENCRFQ HQTLENGYDV YHSPQYHFLV
1101 SLGRAKRAFL PGMNPPYSQ FLRRNEIPL IHENTPIPRR HTQSAEDDSE
1151 RDPNLVLPKPR ARMTAPAPASC SQELPSAEDN SPMSADPLGV VRGGRVNTHA
1201 GGTGPEGCRP FAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos (KL-D2)2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 24)

```

1 MPASAPPRRP RPPPSLSLL LVLLGLGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFDFA
101 AIQPIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
151 VRVNIPTVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
251 SIALQADWIE PACFQSKDK EVAERVLEFD IGWLAEPFQ SGDYPWVMRD
301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFYQGD LPMYIISNGID
401 DGLHAEDDQL RVYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGF ETLERFCPEE FTVCTECSEF
501 HTRKSLGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTSLQ FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV
551 DGVVTKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THERFSLDWA LILPLGNQSQ
601 VNHTILQYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
651 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA
701 WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACF FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL
751 AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT
801 TILDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW GLRKVLNLWLK
851 FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYI MQNYINEALK AHILDGINLC
901 GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS NGFGSGGGGS
951 GGGSGGGGS LKYPNASPLL GSSWGGLIHL YTATARNYSY LQIHKNGHVD
1001 GAPHQTIYSA LMIRSEDAGF VVITGVMSRR YLCMDFRGNI FGSHYFDPEN
1051 CRFQHTLEN GYDVYHSPQY HFLVSLGRAK RAFLPGMNPP PYSQFLSRRN
1101 EIPLIHENTP IPRRHTQSAE DDSERDPLNV LKPRARMTPA PASCSEQELPS
1151 AEDNSPMASD PLGVVRGGRV NTHAGGTGPE GCRPFAKFI*

```

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Klotho FGF23 (R179Q) - (SEQ ID NO: 25)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN

```

```

51 YHLQIHKNKGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGS GGGGGSGG GSGGGGSLK EPGDGAQTWA RFSRPPAPEA AGLFQGTFFD
301 GFLWAVGSAA YQTEGGWQQH GKASIWDTF THHPLAPPGD SRNASLPLGA
351 PSPLQPATGD VASDSYNNVF RDTEALRELG VTHYRFSISW ARVLNPGSAG
401 VFNREGLRYY RRLLERLREL GVQPVVTLYH WDLPLQLQDA YGGWANRALA
451 DHFRDYAELC FRHFGGQVKY WITIDNPYVW AWHGYATGRL APGIRGSPRL
501 GYLVAHNLLL AHAKVWHLYN TSFRPTQGGQ VSIALSSHVI NPRRMTDHSI
551 KECQKSLDFV LGWFAKPVFI DGDYPESMKN NLSSILPDFT ESEKKFIKGT
601 ADFFALCFGP TLSFQLLDPH MKFRQLESPN LRQLLSWIDL EFNHPQIFIV
651 ENGWFVSGTT KRDDAKYMY LKKFIMETLK AIKLDGVDVI GYTAWSLMDG
701 FEWHRGYSIR RGLFYVDFLS QDKMLLPKSS ALFYQKRIEK NGFPPLPENQ
751 PLEGTFFCDF AWGVVDNYIQ VDTTLSQFTD LNVYLWDVHH SKRLGWLAEP
801 VTKKRKSYCV DFAAIQPQIA LLQEMHVTHF RFSLDWALIL PLGNQSQVNH
851 TILQYYRCMA SELVRVNITP VVALWQPMAP NQGLPRLLAR QGAWENPYTA
901 LAFAEYARLC FQELGHHVKL WITMNEPYTR NMTYSAGHNL LKAHALAWHV
951 YNEKFRHAQN GKISIALQAD WIEPACFSPQ KDKVAERVL EFDIGWLAEP
1001 IFSGSDYPWV MRDWLNQRNN FLLPYFTEDE KKLIQGTFFD LALSHYTTIL
1051 VDSEKEDPIK YNDYLEVQEM TDITWLNSPS QVAVVPWGLR KVLNWLKFKY
1101 GDLPMYIISN GIDDGLHAED DQLRVYYMQN YINEALKAH I LDGINLCGYF
1151 AYSFNDRTAP RFGLYRYAAD QFEPKASMKH YRKIIDSNGF PGFETLERFC
1201 PEEFTVCTEC SFFHTRKSL*

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -KL-D1 (SEQ ID NO: 26)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
51 YHLQIHKNKGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IQGTFFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQLQDAYGG
401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
451 IRGSPRLCYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTSE
551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
601 HPQIFIVENG WFVSGTTKRD DAKYMYLKK FIMETLKA I LDGVDVIGYT
651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
652 *

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -KL-D2 (SEQ ID NO: 27)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN
51 YHLQIHKNKGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGTFFCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACFSPQKD KEVAERVLEF DIGWLAEPFI

```

501 GSGDYPWVMR DWLNQRNMF LPTFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
 551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
 601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
 651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGF*

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -(KL-D1)₂ (SEQ ID NO: 28)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASF LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRFFAKF
 251 IQGTFFDGLF WAVGSAAYQT EGGWQOHGKG ASIWDFTTHH PLAPPGDSRN
 301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 351 LPNGSAGVPN REGLRYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQLQDAYGG
 401 WANRALADHF RDYAECLFRH FGQVKYWI IDNPYVVAWH GYATGRFAPG
 451 IRGSPLGYL VAHNLILAHA KVVHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
 551 KFKIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 601 HPQIFIVENG WFSVGTTRKD DAKYMYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 651 ANSLMDGFEW HRGYSIRRL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF
 701 QGTFFDGLFW AVGSAAYQTE GGWQOHGKGA SIWDFTTHH LAPPGDSRNA
 751 SLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 801 PNGSAGVPN EGLRYRRL ERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQLQDAYGG
 851 ANRALADHF DYAECLFRH FGQVKYWI IDNPYVVAWH GYATGRFAPG
 901 RGSPLGYL VAHNLILAHA KVVHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 951 MTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
 1001 KFKIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 1051 PQIFIVENGW FVSGTTRKD DAKYMYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 1101 WSLMDGFEWH RGYSIRRL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIKNGF*

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) -(KL-D2)₂ (SEQ ID NO: 29)

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASF LLGSSWGGLI HLYTATARN
 51 YHLQIHKNHG VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRFFAKF
 251 IGTFFCDFAW GVVNDYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
 301 KKRKSYCVDF AAIQPIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
 351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLARQG AWENPYTALA
 401 FAEYARLCFQ ELGHVVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLK AHALAWHVYN
 451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFQSKD KEVAERVLEF DIGWLAEPF
 501 GSGDYPWVMR DWLNQRNMF LPTFTEDEKK LIQGTDFDLA LSHYTTILVD
 551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
 601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
 651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGFGT FPCDFAWGVV
 701 DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI
 751 QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ SQVNHTILQY YRCMASELVR
 801 VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE NPYTALAF AEYARLCFQELG
 851 HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLKKAHA LAWHVYNEKF RHAQNGKISI
 901 ALQADWIEPA CFPFSQKDEK AERVLEFDIG WLAEPFQSG DYPWVMRDWL
 951 NQRNNFLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH YTTILVDSEK EDPIKYNIDY
 1001 EVQEMTDITW LNPSQVAVV PWGLRKVLNW LKFKYGDLP YIISNGIDDG
 1051 LHAEDDQLRV YMQNYINEA LKAHILDGIN LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY
 1101 RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNNGF*

Secuencia del ácido nucleico FGF19 (NM_005117) (SEQ ID NO: 30)

Región codificante de la proteína (464-1114)

```

1  getcccagcc aagaacctcg gggccgctgc ggggtgggga ggagttcccc gaaaccgggc
61  cgctaagcga ggctcctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggt caccocggct
121  gggacaagaa gccgcgcct gccctgcccg gcccggggag ggggtctggg ctggggccgg
181  aggcgggggtg tgagtgggtg tgtgcggggg ggcgaggtt gatgcaatcc cgataagaaa
241  tgctcgggtg tcttgggcac ctaccgctgg ggcccgtaag gcgctactat ataaggctgc
301  cggcccgag cgcgcgcgc gtcagagcag gagcgctcgc tcaggatct agggccacga
361  ccatcccaac cgggcaactc cagccccgca ggcacatccg gtccgcgcgc agcctccgc
421  acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccaggagggt gccatgcgga gcggtgtgt
481  ggtggtccac gtatggatcc tggccggcct ctggttgcc gtggccgggc gccccctcgc
541  cttctcggac gcggggcccc acgtgcacta cggctggggc gaccccatcc gcctgcggca
601  cctgtacacc tccggcccc acgggtctct cagctgcttc ctgcgcaccc gtgcgcacgg
661  cgtcgtggac tgcgcgcgg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagctgc
721  gcccgagcc gtggccatca agggcgctgc cagcgctcgc tgaggacctc aggggccact tggatctga
781  cggcaagatg caggggctgc ttcatgactc ggaggaaagac tgtgctttcg agggagagat
841  ccgcccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgcctccggg tctccctgag
901  cagtgcacaa cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt ctccactct ctcatttctt
961  gcccatgctg cccatggctc cagaggagcc tgaggacctc aggggccact tggatctga
1021  catgttctct tcgccccctg agaccgacag catggaccca ttggggttg tcaccggact
1081  ggagggcgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgccggg gcctcttcac
1141  tgctgccagg ggctgtggtg cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg
1201  agtccacgtt ctgtttagct ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt
1261  tccattggca gtgccagttt ctagccaata gacttgtctg atcataacat tgaagcctg
1321  tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct
1381  gctgcactgt ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaaactac ttcctttgga
1441  aaaattctta tgtcaagctg aaattctcta atttttctc atcaactccc caggagcagc
1501  cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacaggtgat ccactctgta aaacagcagg
1561  taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttccag ggaccatttg
1621  cccctcccaa atccctccag gccagaactg actggagcag gcattggcca ccaggttca
1681  ggagtagggg aagcctggag cccactcca gccctgggac aacttgagaa tccccctga
1741  gggcagttct gtcattggat ctgtctctgag aataacttgc tgtcccgtg tcacctgctt
1801  ccatctccca gccaccagc cctctgcca cctcacatgc cccccatgg attggggcct
1861  ccagggcccc ccaccttatg tcaacctgca cttcttgttc aaaaatcagg aaaagaaaag
1921  atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgcgtgtgtg aagcagcggg ggaagacctg
1981  gaaccccttc ccagcactt gggttttccaa catgatattt atgagtaatt tattttgata
2041  tgtacatctc ttattttctt acattattta tgccccaaa ttatatttat gtatgtaagt
2101  gaggtttgtt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

```

FGF19 secuencia de aminoácidos (NP_005108) (SEQ ID NO: 31)

```

1  MRSGCVVHV WILAGLWLAV AGRPLAFSDA GPHVHYGWD PIRLRHLYTS GPHGLSSCFL
61  RIRADGVVDC ARGQSAHSL EIKAVLRITV AIKGVHSVRY LCMGADGKMQ GLLQYSEEDC
121  AFEEEIRPDG YNVYRSEKHR LPVSLSSAKQ RQLYKNRGFL PLSHFLPMLP MVPEEPEDLR
181  GHLESDFSS PLETDSDPF GLVTGLEAVR SPSFEK

```

Secuencia del ácido nucleico FGF21 (NM_019113) (SEQ ID NO: 32)

Región codificante de la proteína 151-780

```

1  CTGTCAGCTG AGGATCCAGC CGAAAGAGGA GCCAGGCACT CAGGCCACCT GAGTCTACTC
61  ACCTGGACAA CTGGAATCTG GCACCAATTC TAAACCACTC AGCTTCTCCG AGCTCACACC
121  CCGGAGATCA CCTGAGGACC CGAGCCATTG ATGGACTCGG ACGAGACCGG GTTCGAGCAC

```

```

181 TCAGGACTGT GGGTTCTGT GCTGGCTGGT CTTCTGCTGG GAGCCTGCCA GGCACACCCC
241 ATCCCTGACT CCAGTCCTCT CCTGCAATTC GGGGGCCAAG TCCGGCAGCG GTACCTCTAC
301 ACAGATGATG CCCAGCAGAC AGAAGCCCAC CTGGAGATCA GGGAGGATGG GACGGTGGGG
361 GGCCTGTCTG ACCAGAGCCC CGAAAGTCTC CTGCAGCTGA AAGCCTTGAA GCCGGGAGTT
421 ATTCAAATCT TGGGAGTCAA GACATCCAGG TTCCTGTGCC AGCGGCCAGA TGGGGCCCTG
481 TATGGATCGC TCCACTTTGA CCTGAGAGCC TGCAGCTTCC GGGAGCTGCT TCTTGAGGAC
541 GGATACAATG TTTACCAGTC CGAAGCCCAC GGCCTCCCGC TGCACCTGCC AGGGAACAAG
601 TCCCCACACC GGGACCCTGC ACCCGGAGGA CCAGCTCGCT TCCTGCCACT ACCAGGCTG
661 CCCCCGCAC TCCCGGAGCC ACCCGGAATC CTGGCCCCCC AGCCCCCGA TGTGGGCTCC
721 TCGGACCCTC TGAGCATGGT GGGACCTTCC CAGGGCCGAA GCCCAGCTA CGCTTCCTGA
781 AGCCAGAGGC TGTTTACTAT GACATCTCCT CTTTATTTAT TAGGTTATTT ATCTTATTTA
841 TTTTTTATT TTTCTTACTT GAGATAATAA AGAGTTCCAG AGGAGAAAAA AAAAAAAA
901 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA

```

Secuencia de aminoácidos FGF21 (NP_061986) (SEQ ID NO: 33)

```

1 MDSDETFEHL SGLWVSVLAG LLLGACQAHF IPDSSPLLQF GGQVRQRYLY TDDAQQTEAH
61 LEIREDTGVG GAADQSPESL LQLKALKPGV IQILGVKTSR FLCQRPDGL YGSLHFDPEA
121 CSFRELLED CYNVYQSEAH GLPLHLPGNK SPHRDPAPRG PARFLPLPGL PPALPEPPGI
181 LAPQFPDVGS SDPLSMVGPS QGRSPSYAS

```

Secuencia del ácido nucleico FGF23 (NM_020638) (SEQ ID NO: 34)

Región codificante de la proteína 147-902

```

1 cggcaaaaag gaggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg
61 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccgacagg agtgtcagg ttcaatctca
121 gcaccagcca ctccagagcag gccacgatgt tgggggcccg cctcaggctc tgggtctgtg
181 ccttggtgcag cgtctgcagc atgagcgtcc tcagagccta tcccaatgcc tcccactgc
241 tcggctccag ctggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc
301 acctgagat ccacaagaat ggcatgtgg atggcgacc ccatcagacc atctacagt
361 cctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacagggtg atgagcagaa
421 gatcactctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc acactatttc gaccggaga
481 actgcagggt ccaacaccag acgctggaac acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt
541 atcacttctt ggtcagctct ggccgggcca agagagcctt cctgccagge atgaaccac
601 ccccgctacc ccagttctct tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaacccc
661 ccataccacg gcggcacacc cggagcgccg aggaacgact ggagcgggac cccctgaacg
721 tgcggaagcc ccgggcccgg atgaccccg ccccggcctc ctgttcacag gagctcccga
781 gcgcccagga caacagccc atggccagtg acccattagg ggtggtcagg gccggtcag
841 tgaacacgca cgtgggggga acgggcccgg aaggtctccg ccccttcgcc aagttcatct
901 aggggtcgtg gaagggcacc ctctttaacc catccctcag caaacgcagc tcttcccag
961 gaccagggtc cttgacgttc cgaggatggg aaaggtgaca ggggcatgta tgggaattgc
1021 tgcctctctg ggtcccttc cacaggaggt cctgtgagaa ccaaccttg aggcccaagt
1081 catggggttt caccgccttc ctactccat atagaacacc tttcccaata ggaaacccca
1141 acaggtaaac tagaaatttc ccttcatga aggtagagag aagggtctc tcccaacata
1201 tttctcttcc ttgtgctct cctctttatc acttttaagc ataaaaaaa aaaaaaaa
1261 aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttctctg ctcaagact tgaaggtgta ggaagagga
1321 aatcgagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc
1381 cactggcatt tgagtgtgca aacottgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaa
1441 acactacttt caagccttcg ttcttctctg agcatctctg gggaagagct gtcaaaagac
1501 tgggtgtagg ctggtgaaaa ctgacagct agacttgatg cttgctgaaa tgaggcagga
1561 atcataatag aaaactcagc ctccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctctct
1621 ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggcccactc tgttcccaag cagttcatga
1681 tacagcctca ccttttgccc ccatctctgg tttttgaaaa tttggtctaa ggaataaata
1741 gcttttacac tggctcacga aaatctgccc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata
1801 aattccaact ctctaagag gcatttaatt aaggtctctac ttccagggtg agtaggaatc

```

```

1861 cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct
1921 ctgggttagg ttttctgtgg actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcctc
1981 aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac
2041 atgggtcaggc tottgtctgt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggtt cttcgattag
2101 ttaaaactct cctaggtctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttgggtgat
2161 taaatgaagc cttaccccat tactgcggtt cttcctgtaa gggggctoca ttttctctcc
2221 tctcttttaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtcgat tcaacaacag
2281 cttcttccca gtcacttttt ttttctctac tgccatcaca tactaacctt atactttgat
2341 ctattctttt tggttatgag agaaatgttg ggcaactgtt tttacctgat ggttttaagc
2401 tgaacttgaa ggactgggtc ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc
2461 catgcatggc aaatatatta atatttctgt tttcatttcc tgttggaat attatcctgc
2521 ataataagta ttggaggctc ctacgtgaaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag
2581 ttgtaatctc acaaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata
2641 gctcctacaa tttcttatat cctcgtcat gtggcagtat ttatttattt atttgggaag
2701 ttgcttatcc ttctatatat atagatatat ataaaaatgt aaccctttt tctttcttc
2761 tgttttaaat aaaaataaaa tttatctcag cttctgttag cttatcctct ttgtagtact
2821 acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggaggggaa cattagggaa
2881 atccagagaa ggcaaaaattg aaaaaaagat tttagaattt taaaattttc aaagatttct
2941 tccattcata aggagactca atgattttta ttgatctaga cagaattatt taagttttat
3001 caatattgga tttctggt

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (NP_065689) (SEQ ID NO: 35)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs YHLQIHKNHG
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGVDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAPK I

```

Secuencia de aminoácidos FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)

```

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNs YHLQIHKNHG
61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
121 ENGVDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAPK I

```

Secuencia de aminoácidos del dominio beta-klotho humano 1 (b-KL-D1) (SEQ ID NO: 37)

```

77 ydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkqpsiw dhfihtlkn
121 vssstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystilld
181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfcmfg drvkywiti
241 npylvawhgy gtgmhapsek gnlaavytvq hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcc qsmvsvlgwf anpihgqgdy pegmrkklfs vlpifseae
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp rilieangwf
421 tdsrvktedt taiymknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglly
481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengf

```

Secuencia de aminoácidos del dominio beta-klotho humano 2 (b-KL-D2) (SEQ ID NO: 38)

```

571 trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrf
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvsvseg lklgisamvt lyyphahlg lpeplihadg
661 wlnpstaeaf qayaglcfe lgdlvklwgt inepnrlsdi ynrsqndtyg aahnlhvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg

```

781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qdtrrlsspt rlavipwgvrr kllrwvrrny gdmidiyitas giddqaledd
 901 rlrkyyilgky lqevlkayli dkvrkgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfykn
 961 vissrgf

Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Beta-Klotho (sin péptido señal)
 (SEQ ID NO: 39)

52 gfsqdggrai
 61 wsknnpftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgsiaw dhfihthlkn
 121 vssnngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfmgf drvkywiti
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvq hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcg qsmvsvlgwf anpihgddgy pegmrklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp rilaaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglly
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestdpvggq fpcdfswgvt esvlpesava
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrllk trpaqctdfv nikkqlmela rmkvthyrf
 601 ldwasvltptg nlsavnrgal ryyrcvvseg lklgisamvt lyyphthalg lpepllhadd
 661 wlnpstaeaf qayaglcfcg lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsngndtyg aahnlvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl shadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaepflktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qdtrrlsspt rlavipwgvrr kllrwvrrny gdmidiyitas giddqaledd
 901 rlrkyyilgky lqevlkayli dkvrkgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfykn
 961 vissrgf pfe nsssrcaqtg entectvcif lvqkkpl

Secuencia de aminoácidos sKlotho sin péptido señal-FGF23 (sin péptido señal).
 (SEQ ID NO: 40)

EPGDGAQ TWARFSRPPA
 51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTTHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLOPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVANH LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLCWFAPK VFIDGDYFES MKNNLSSILP
 351 DFTSEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYLKKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIYGTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYOKL
 501 IEKNGFPPPL ENQPLEGTFF CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YALAFAYEA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC CYFAYSFNDR TAPREGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
 1001 KYPNASPLL SSWGGLIHL TATARNYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
 1051 MIRSADAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHTLENG
 1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPFP YSQFLSRRE IPLIHNTPI
 1151 PRHRTSAED DSERDPLNVL KPRARMTAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
 1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI *

Secuencia de aminoácidos sKlotho sin péptido señal -FGF23 (R179Q) (sin péptido señal)
(SEQ ID NO: 41)

```

51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW EPGDGAQ TWARFSRPPA
101 PGDSRNASLP LGAPSPQLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGO VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLKQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWVFS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFANGVVDN YIQVDTLSQ FTDNLVYLWD
551 VHSKRLLIKV DGVVTKRKS YCVDFAAIQF QIALLOEMHV THFRSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQDKKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHL TATARNHYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MISEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPFP YSQFLSRNE IPLIHFNTPF
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTFAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*

```

FGF23 sin péptido señal (SEQ ID NO: 42)

```

61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN YHLQIHKNGH
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

FGF23(R179Q) sin péptido señal (SEQ ID NO: 43)

```

61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARN YHLQIHKNGH
121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
241 PEGCRPFAKF I

```

sklotho con péptido señal de Klotho (SEQ ID NO: 44)

```

1 MPASAPRRP RPPPPSLSL LVLGLGGR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGCW QHKGKASIW DTFTHHPLAP
101 PGDSRNASLP LGAPSPQLQA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYRRLRLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVNH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
351 DFTESEKKFI KGTAFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTLSQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLLKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLOEMHV THFRSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YRALAFAYE RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
851 GLRKVLNWLK FKYGDLPYI ISNGIDDLH AEDDQLRVYV MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIDS
951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSEFFHTRK SL

```

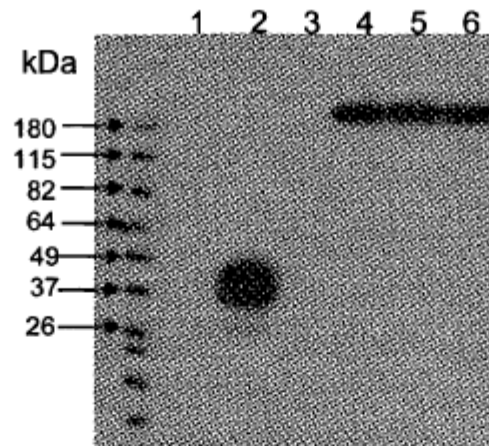
sklotho con IgG péptido señal (SEQ ID NO: 45)

```

1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
51 GTFPDGLFWA VGSAAAYQTEG GWQHGKGAS INDTFTHHPL APPGDSRNAS
101 LPLGAPSPQL PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
151 NGSAGVPNRE GLRYRRLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
201 NRALADHFRD YALCFRHFQ GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
251 GSPRLGYLVA HNLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRRM
301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDFTESEKK
351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LSPNLRQLL SWIDLEFNHP
401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
451 SLMDGFEWHR GYSIRRGIFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIEKNGFPP
501 LPENQPLEGT FPCDFANGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLLI
551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLOEM HVTHFRSLD WALILPLGNQ
601 SQVNHTILQY YRCASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
651 NPYTALAFAYE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
701 LAWHVYNEKE RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDEK AERVLEFDIG
751 WLAEPFGSG DYPWVMDWL NQRNNFLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNPSQVAVV PWGLRKVLNW
851 LKFKYGDLPY YIISNGIDG LHAEDDQLRV YMQNYINEA LKAHILDGIN
901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGFPGPET
951 LERFCPEEFT VTECSFFHT RKSL*

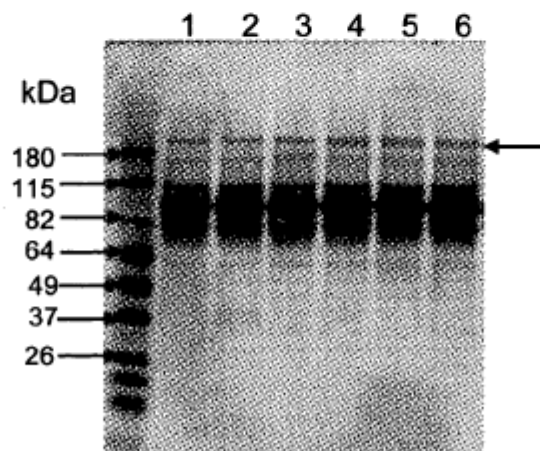
```

Figura 3A



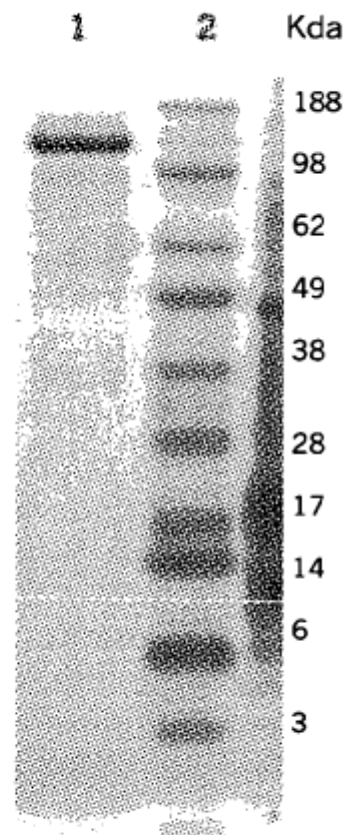
carril 1, control; carril 2, FGF23; carril 3, sKlotho; carriles 4-6, sKlotho-FGF23

Figura 3B



carril 1, control; carril 2, FGF23; carril 3, sKlotho; carriles 4-6, sKlotho-FGF23

Figura 3C



carril 1, sKlotho-FGF23-6xHis purificado;
carril 2, marcador de peso molecular

Figura 4

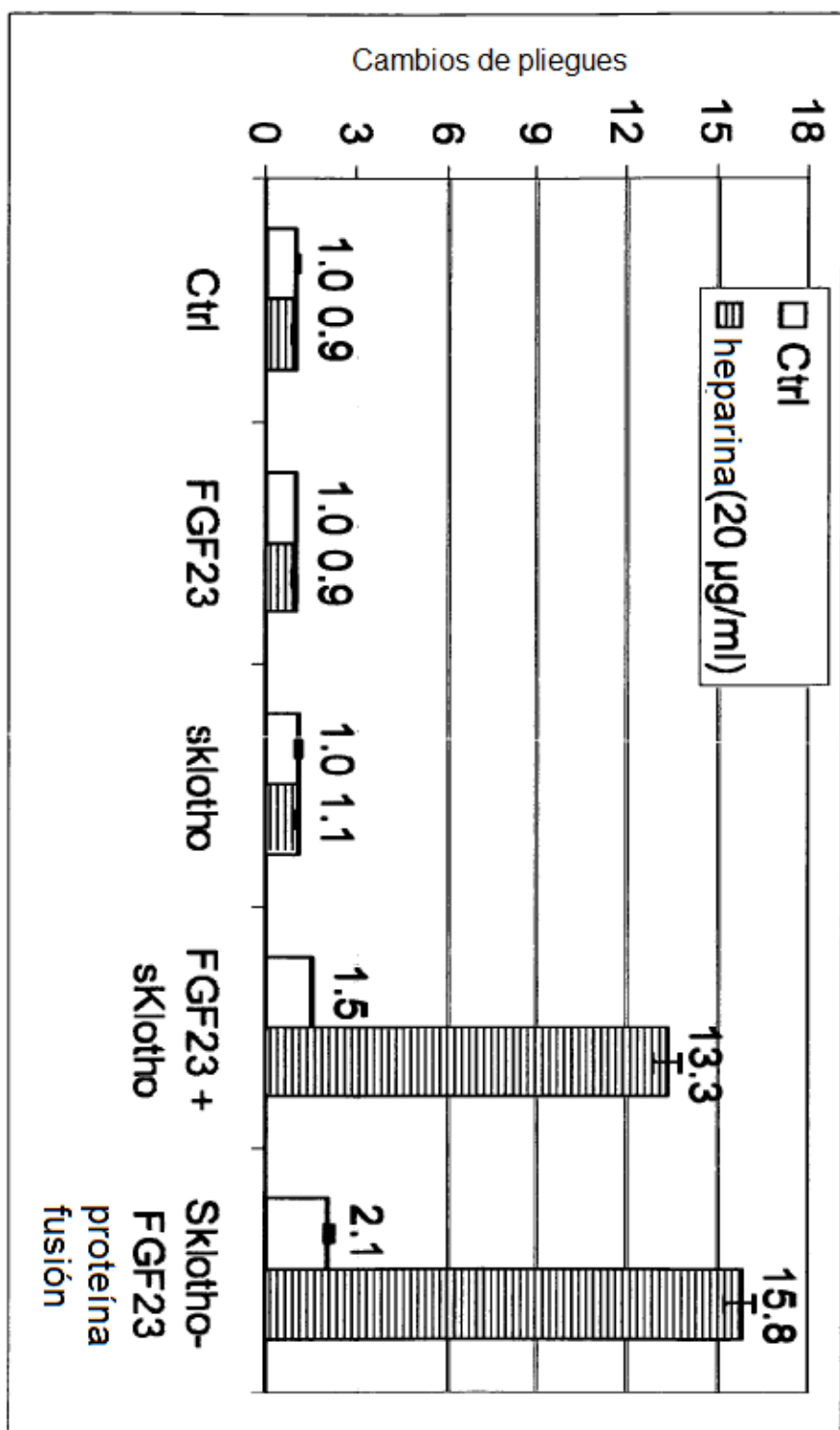


Figura 5A

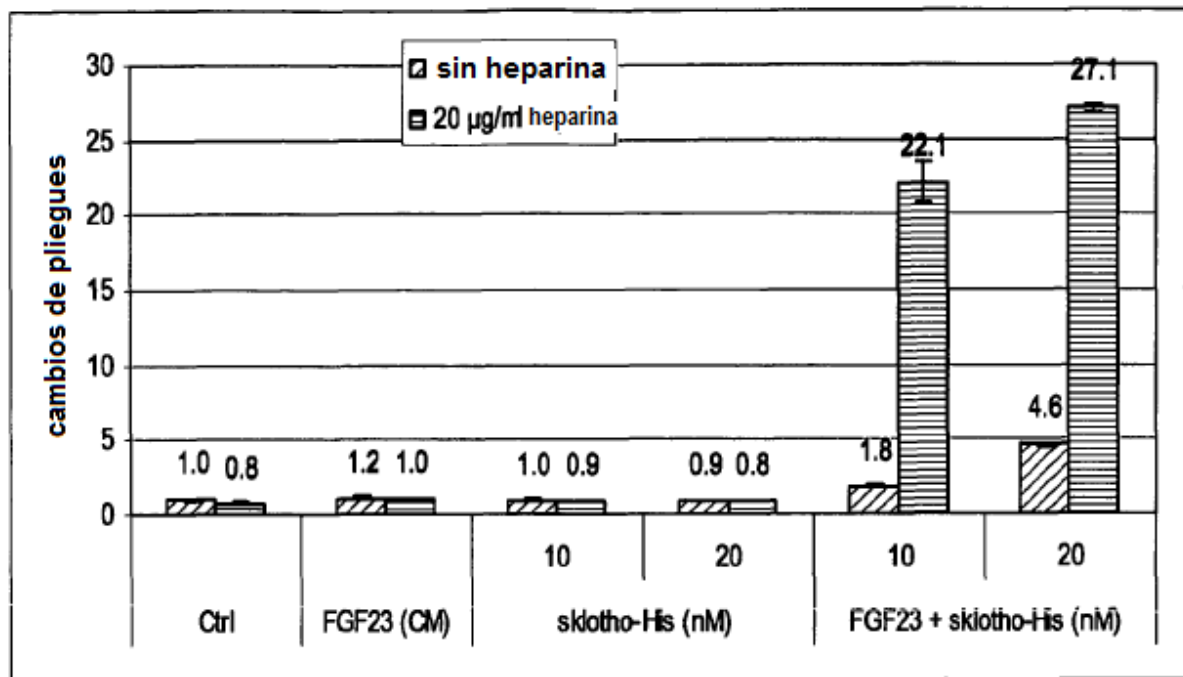


Figura 5B

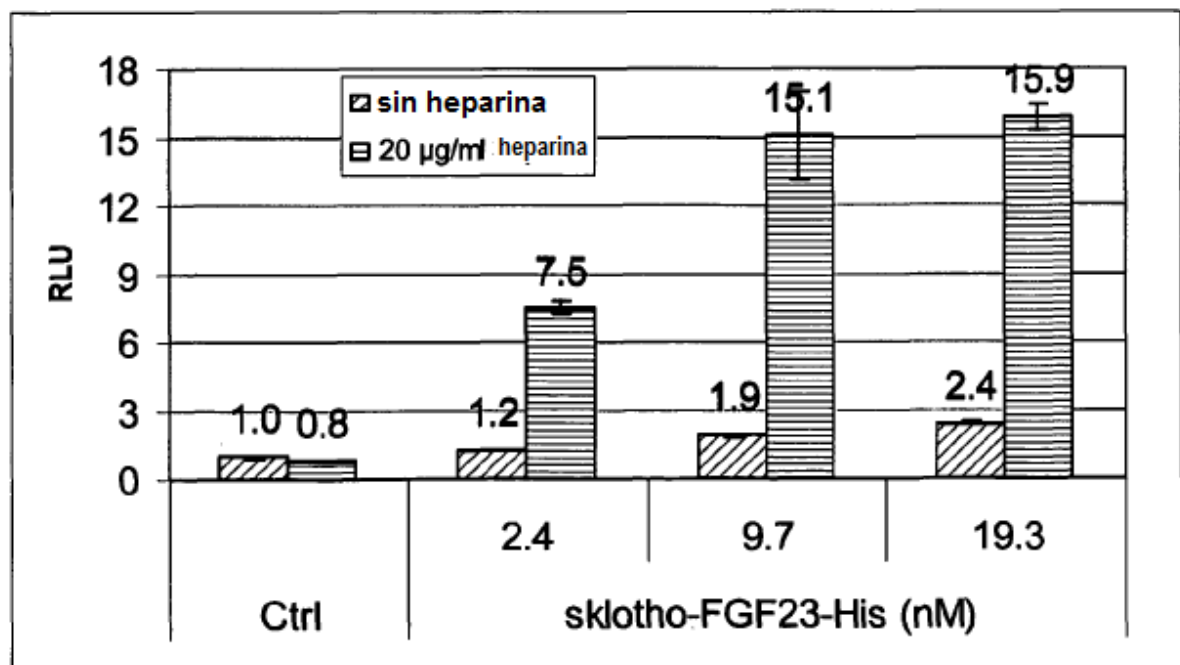


Figura 6A

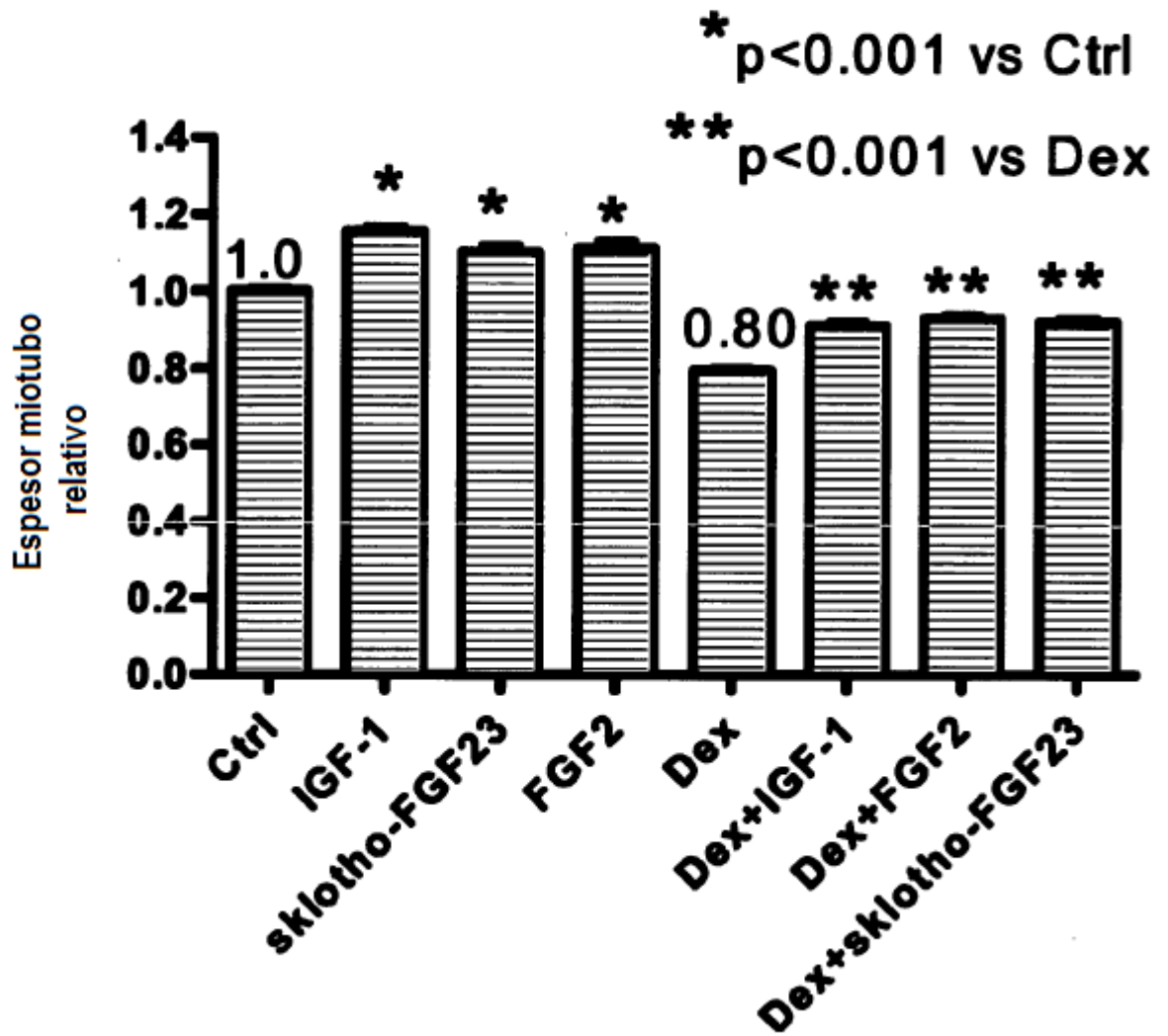


Figura 6B

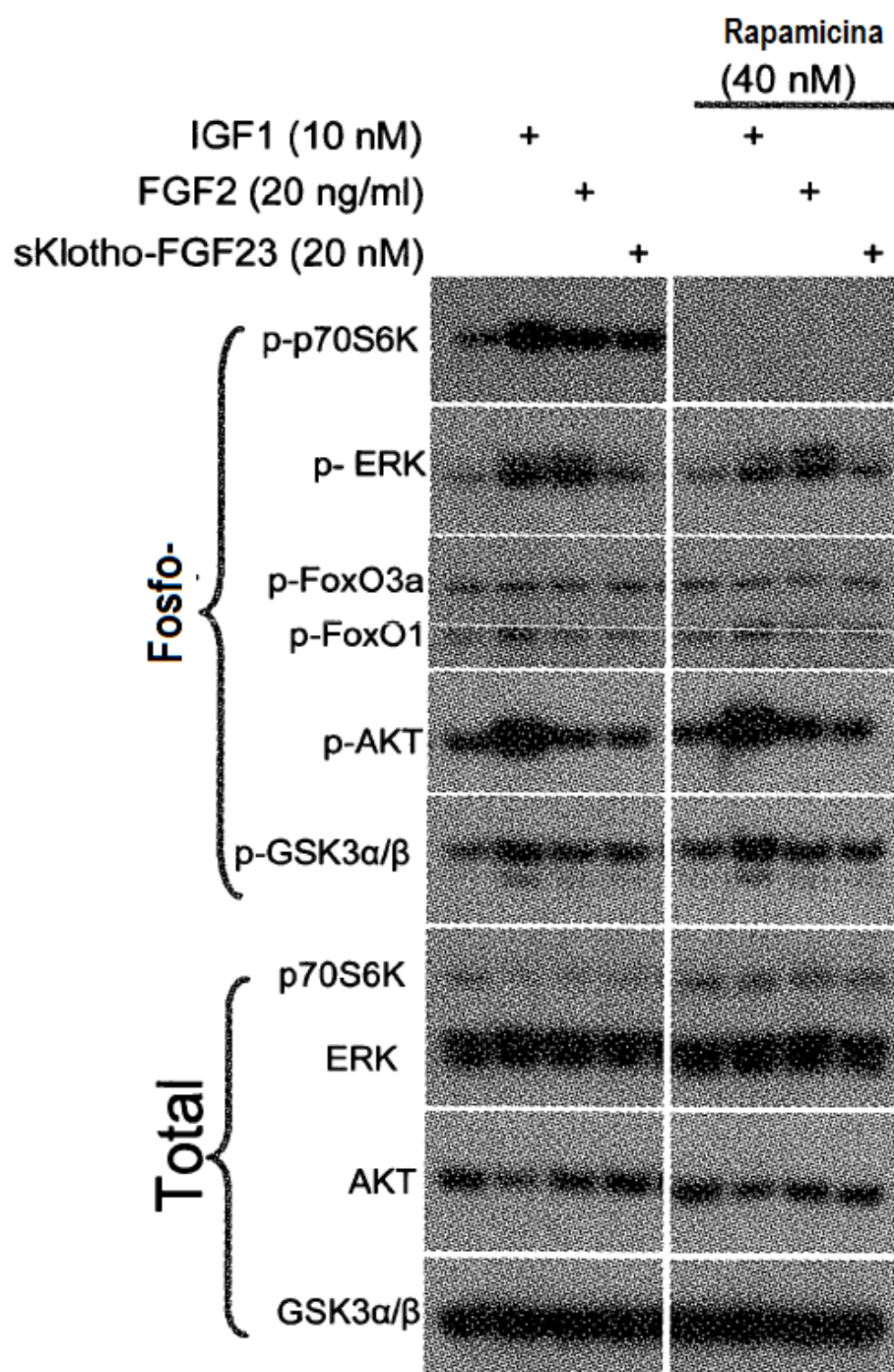


Figura 7

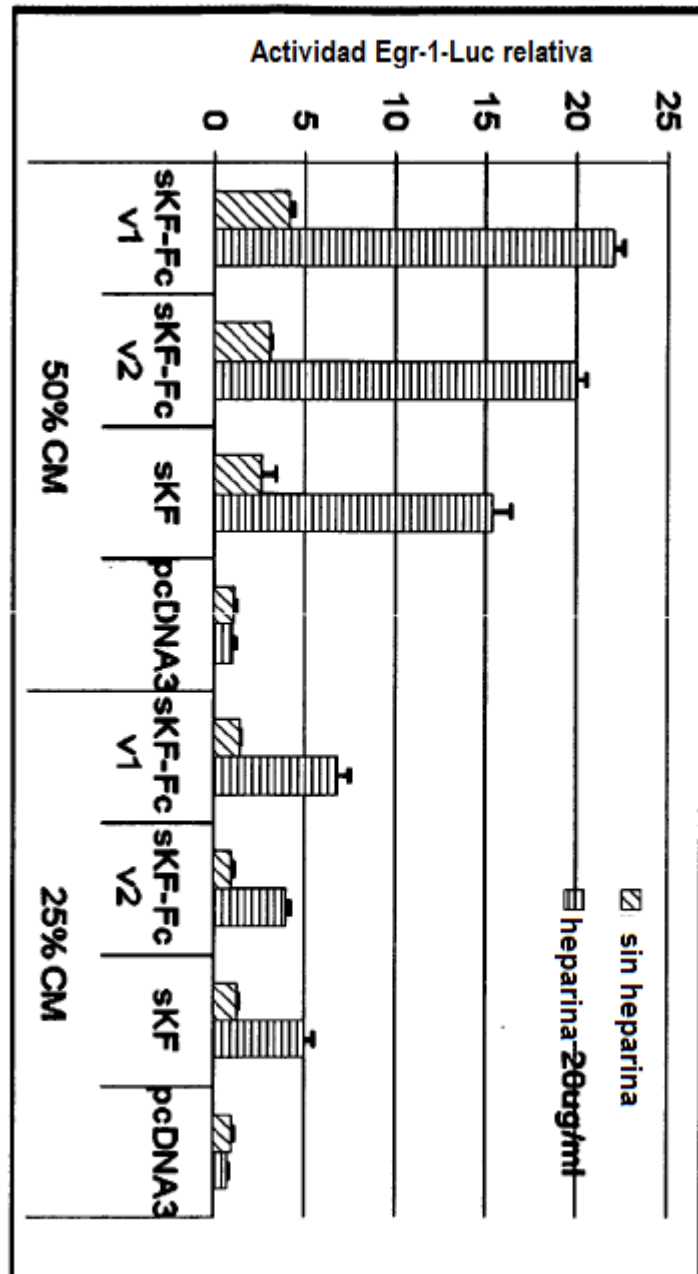


Figura 8

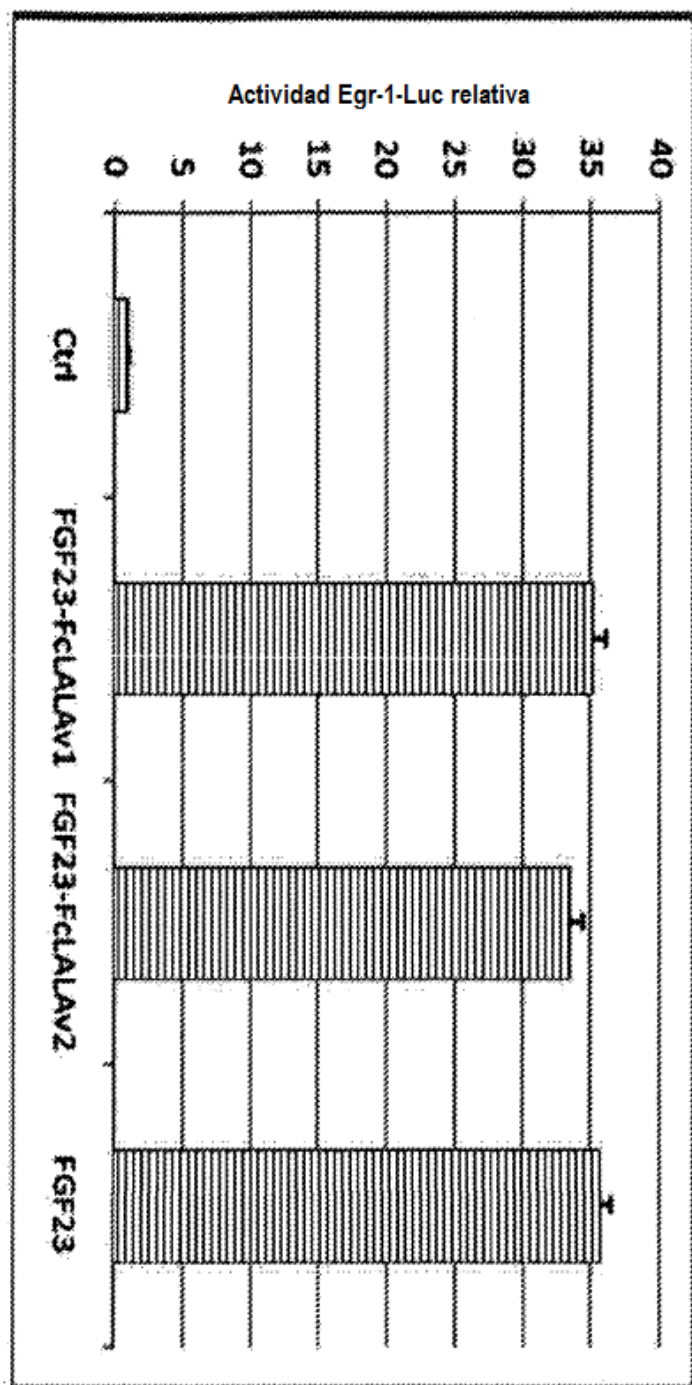


Figura 9

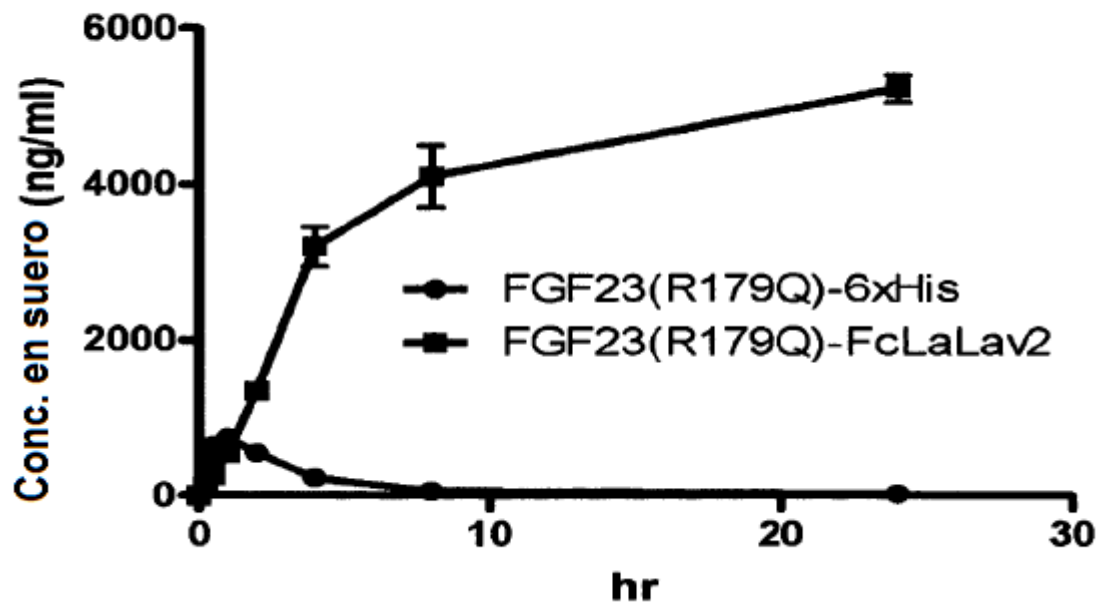
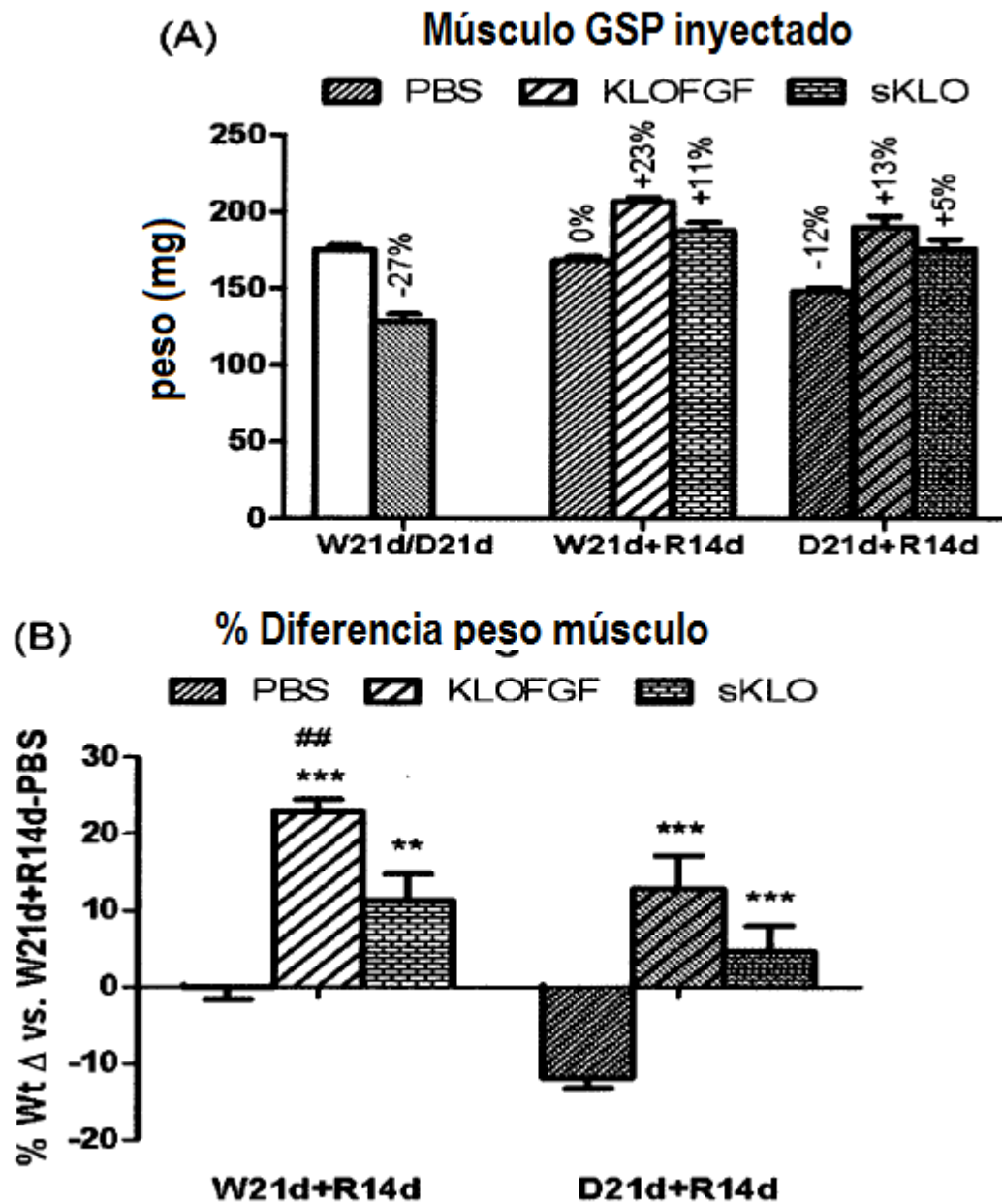


Figura 10



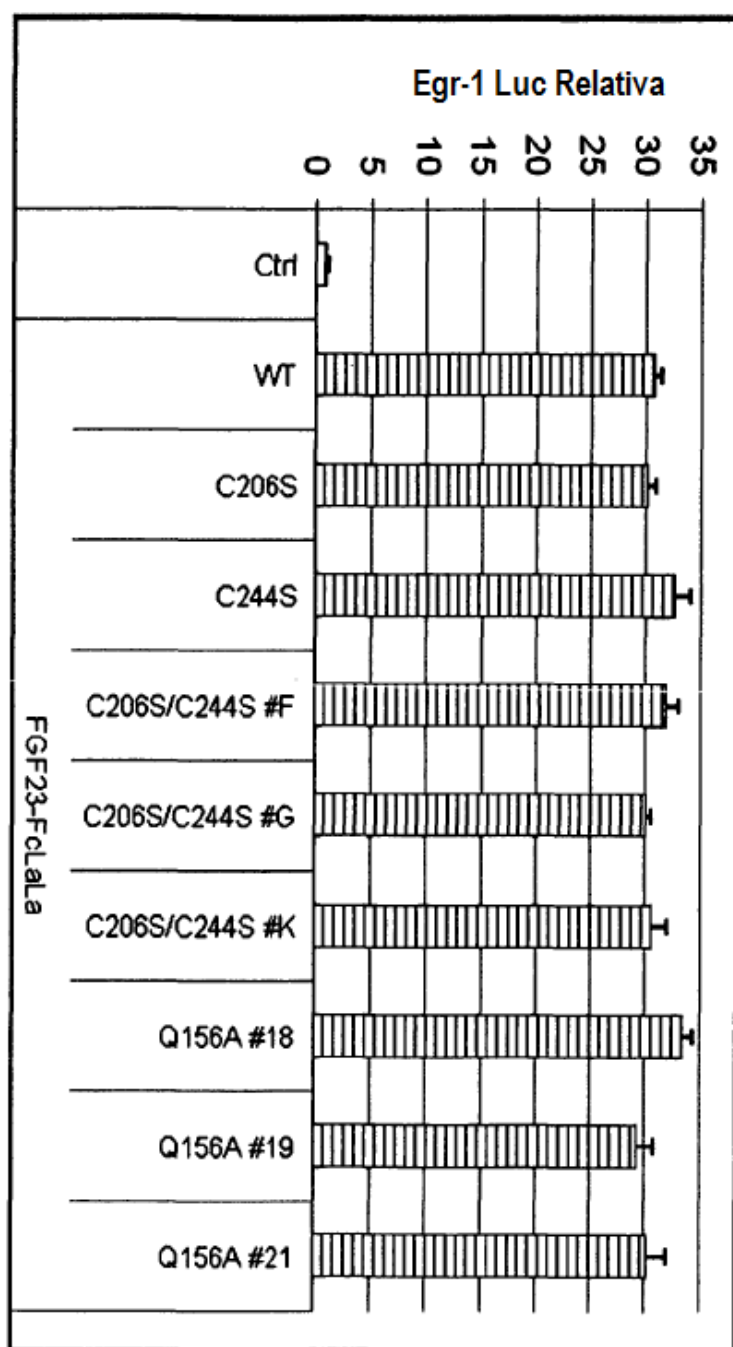


Figura 11

Figura 12

