

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 081**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012** **PCT/EP2012/063278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013** **WO2013007643**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012** **E 12731501 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2731960**

54 Título: **Estimación in vitro de eventos cardiovasculares mediante el ensayo para neo epitopos de la proteína Titin**

30 Prioridad:

11.07.2011 GB 201111788

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

25.04.2017

73 Titular/es:

NORDIC BIOSCIENCE A/S (100.0%)
Herlev Hovedgade 207
2730 Herlev, DK

72 Inventor/es:

LEEMING, DIANA JULIE;
KARSDAL, MORTEN y
VASSILIADIS, EFSTATHIOS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 610 081 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

Estimación in vitro de eventos cardiovasculares mediante el ensayo para neo epitopos de la proteína Titin

- 5 La presente invención se relaciona a ensayos para biomarcadores útiles en la estimación de eventos cardiovasculares, que incluyen pero no se limitan al Infarto Agudo del Miocardio (AMI), la calcificación coronaria alta, y el sintomático no AMI. En particular, de acuerdo a la presente invención, se encuentran como útiles los biomarcadores relacionados a fragmentos de degradación de Titin.
- 10 Titin, también conocida como conectina, es una proteína sarcomérica expresada en el músculo esquelético y cardíaco. Es la proteína de mamíferos más grande conocida, teniendo un tamaño que puede alcanzar hasta los 3700kDa¹. Su función principal y una de las mejores descritas es la de actuar como un largo resorte molecular mediante la restauración de la tensión pasiva durante el estiramiento miocárdico²⁻⁴. La Titin tiene dos isoformas que se coexpresan en el sarcómero, la N2A la cual es la más grande de las dos y se encuentra tanto en el músculo del miocardio como el
- 15 esquelético, y la isoforma N2B la cual es más pequeña, rígida y se encuentra solamente en el músculo cardíaco^{1,5-7}. Debido a las diferentes propiedades de rigidez de las isoformas de Titin se ha propuesto que la alteración en la relación adaptativa o maladaptativa entre las dos isoformas, en sinergia con su correspondiente región cinasa, durante los eventos patológicos podría ser responsable de la afectación de las propiedades contráctiles del miocardio^{3,5, 8-12}. Las modificaciones a la isoforma y la relación de alteraciones se han descrito primeramente en modelos animales mientras
- 20 que estudios clínicos también han reportado cambios en la isoforma durante la cardiomiopatía dilatada (DCM), la estenosis aórtica (AS), el fallo cardíaco diastólico (DHF) y la enfermedad isquémica del corazón(IHD)^{11, 13-16}. La principal limitación de los estudios relevantes de Titin recae en los métodos disponibles para detectar y cuantificar los niveles de las isoformas de Titin, los cuales se basan ya sea en métodos que no son lo suficientemente sensibles tales como el inmunoblotting y la electroforesis en gel o técnicas las cuales pueden proveer una mayor sensibilidad como el RT-PCR
- 25 cuantitativo pero que solamente provee información sobre la cantidad total de los niveles de isoformas de Titin. Todos estos métodos dependen de métodos invasivos de recolección de tejidos e identificación. La baja sensibilidad y especificidad podrían contribuir a la pobre utilización de éstos métodos como biomarcadores diagnósticos o pronósticos y contener la correlación de los niveles de isoforma de Titin con estudios funcionales. En contraste, hemos descubierto de acuerdo a la presente invención que la detección de la degradación específica de fragmentos de Titin
- 30 tiene una utilidad clínica excelente en un número de situaciones clínicas importantes.
- Los componentes de la matriz extracelular (ECM) son degradados por un número de proteasas diferentes que incluyen a las metaloproteinasas de matriz (MMPs). La degradación de proteínas derivada de las MMP genera sitios específicos de división/fragmentos los cuales a su vez producen nuevos epitopos. Hemos descrito previamente que los neo epitopos
- 35 pueden tener una utilidad potencial como biomarcadores de la remodelación de la ECM desbalanceada en un número de patologías diferentes y que puede medirse en un arreglo de fluidos biológicos como suero, plasma y orina¹⁷⁻²². Un beneficio clave de este enfoque es que es un método no invasivo de medir neo epitopos específicos que representan una huella digital única de la división proteolítica de la proteína y refleja directamente cambios en el tejido específico tanto en la fisiología como en la patología.
- 40 Karsdal y otros (Clin. Biochem., 2010, 43; 793-804) revisa la utilidad potencial de los biomarcadores neo epitopos, y discute cómo la identificación de cada modificación (por ejemplo un neo epitopo) y la proteína tejido específica afectada en correspondencia puede producir marcadores bioquímicos específicos de la enfermedad únicos.
- 45 En consecuencia, la presente invención proporciona ahora en un primer aspecto un método de bioensayo para la cuantificación de fragmentos de péptidos que comprenden un neo epitopo formado por la división de una proteína titin en el sitio de división por una proteinasa, dicho método comprende contactar una muestra que comprende dichos fragmentos de péptidos con una pareja de unión inmunológica que tiene una afinidad de unión específica por dicho neo epitopo y determinar el nivel de unión de dicha pareja de unión inmunológica a los fragmentos de péptido en dicha
- 50 muestra, donde dicha pareja de unión inmunológica tiene una afinidad de unión específica por la siguiente secuencia en el C terminal del péptido: NVTVEARLIK↓ '13542 sec. con núm. de ident.: 2, en donde el sitio de división de proteinasa se encuentra marcado ↓.
- El fragmento de titin detectado puede estar en las muestras derivadas de ratones y humanos. Generalmente, el
- 55 fragmento detectado se formará en la naturaleza y ocurrirá naturalmente en dicha muestra.
- Dicha pareja de unión inmunológica tiene una afinidad de unión específica para los fragmentos del péptido que comprende un neo epitopo C terminal de dicha proteína titin por una proteasa.
- 60 Dicha pareja de unión inmunológica tiene una afinidad de unión específica para la siguiente secuencia en el C terminal de un péptido: NVTVEARLIK↓ '13542.
- Preferentemente, dicha pareja de unión inmunológica es un anticuerpo monoclonal o un fragmento de un anticuerpo monoclonal que tiene afinidad de unión específica.
- 65

- Dicho método se lleva a cabo preferentemente como un inmunoensayo de competencia en el que dicha pareja de unión inmunológica y un agente de competencia se incuban en presencia de dicha muestra y el agente de competencia compete con los fragmentos de péptidos en la muestra para unirse a la pareja de unión inmunológica. Opcionalmente, dicho agente de competencia es un péptido sintético o es un péptido nativo purificado formado por la división de la proteína de la cual vienen dichos epitopos de tal forma que revelan neo epitopos.
- La muestra es opcionalmente una muestra de orina, suero, sangre, plasma o saliva. Se incluyen métodos en la invención en los cuales la muestra es una muestra derivada de un paciente, dicho método comprende además la comparación de determinado nivel de dicha unión de dichos fragmentos de péptidos con valores característicos de (a) individuos sanos comparables y/o (b) una afección cardíaca patológica.
- En un aspecto adicional, la invención incluye una pareja de unión inmunológica contra un neo epitopo C terminal formado por la división con proteinasa de una proteína titin.
- La pareja de unión inmunológica es específicamente inmunoreactiva con el C terminal de la secuencia de aminoácidos: NVTEARLIK↓ '13542
- La pareja de unión inmunológica puede ser un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión de este.
- La invención incluye en un aspecto adicional una línea celular que produce el anticuerpo monoclonal descrito anteriormente.
- En un aspecto adicional la invención proporciona un péptido que comprende un C terminal del neo epitopo formado por la división de una proteína titin mediante una proteasa en la secuencia parcial de dichas proteínas establecidas en la presente invención. El péptido puede conjugarse como un hapteno a un portador para producir una respuesta inmune a dicho péptido, o inmovilizarse a una superficie sólida o conjugarse con un marcador detectable para usar en un inmunoensayo.
- En un aspecto adicional, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica para un péptido que comprende un neo epitopo C terminal formado por la división de dicha proteína mediante una proteasa en la secuencia parcial de dichas proteínas establecidas anteriormente.
- En otro aspecto adicional, la invención proporciona un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que comprende una señal de expresión y una secuencia codificante que codifica para la expresión de un péptido que comprende un neo epitopo C terminal formado por la división de dicha proteína mediante una proteasa en la secuencia parcial de dichas proteínas establecidas anteriormente.
- En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona una célula hospedera transformada con un vector como se describió anteriormente y que expresa dicho péptido.
- En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona un estuche de inmunoensayo que comprende una pareja de unión inmunológica como se describió anteriormente, y un agente de competencia que se une a dicha pareja de unión inmunológica, y opcionalmente uno o más de un reactivo de lavado, un tampón, un reactivo de parada, un marcador enzimático, un sustrato marcador enzimático, estándares de calibración, un anticuerpo anti-ratón e instrucciones para llevar a cabo el ensayo con el uso del estuche.
- Durante la digestión del tejido humano con un arreglo de metaloproteasas exógenas, se identificaron un gran número de productos peptídicos proteolizados usando la espectrometría de masas²³. Entre estos, se identificó un fragmento específico de Titin 12670' NVTVEARLIK 12679' como de división específica de MMP12. El análisis proteómico reveló que la secuencia es única para la isoforma N2B de Titin y homóloga al humano y al ratón. Aunque al menos en modelos murinos MMP12 ha sido implicada en eventos cardiovasculares tales como la aterogénesis, la única MMP descrita previamente para tener un efecto en la degradación de Titin en la bibliografía relevante es la MMP2 localizada en la región disco Z del sarcómero cardíaco, contribuyendo a la degradación de Titin en los eventos relacionados con la isquemia y la reperusión^{24, 25}. Debido a nuestro descubrimiento derivado de la espectrometría de masas, hipotetizamos que la MMP12 puede ser un participante más activo en los eventos patológicos relacionados que aquellos descritos previamente y lo establecimos con la hipótesis que el fragmento específico a MMP12 de la isoforma N2B de Titin identificado con espectrometría de masas podría ser potencialmente útil para monitorear eventos cardiovasculares patológicos.
- De acuerdo a la presente invención, la siguiente secuencia de péptido y sitio de división son útiles;
- Sitios de división por proteasa marcados ↓
MMP12 13532' NVTVEARLIK↓ '13542
- La presente invención será descrita e ilustrada por los siguientes ejemplos en los que se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra la reactividad de un anticuerpo monoclonal de la invención al péptido diana como se midió en el Ejemplo 1 debajo;

La Figura 2 muestra la reactividad de un anticuerpo monoclonal al suero humano y muestras de orina como se determinó en el Ejemplo 2; y

La Figura 3 muestra las mediciones del contenido de fragmento de titin en el suero humano a partir de pacientes control y pacientes que sufren de enfermedades cardíacas como las obtenidas en el Ejemplo 3.

Ejemplo 1

Desarrollo de anticuerpos monoclonales para fragmentos de Titin

Todos los reactivos usados para los experimentos fueron químicos de alta calidad estándares de Merck (Whitehouse Station, NJ, EUA) y Sigma Aldrich (St.Louis, MO, EUA). Los péptidos sintéticos usados para la producción del anticuerpo monoclonal se obtuvieron de la compañía Chinese Peptide Company, Beijing, China.

Selección del péptido para la inmunización

La secuencia del péptido seleccionado para el ensayo se seleccionó sobre la base de la espectrometría de masas realizada en el tejido humano²³. Los fragmentos de péptido se identificaron usando Uniprot (número de acceso C0JYZ2). Los primeros 10 aminoácidos de cada terminal libre de las secuencias identificadas se consideraron como las secuencias diana. Todas las secuencias relevantes se analizaron por homología y luego blasteadas para homología usando el CHECK XX NPS@: análisis de secuencia de proteína en redes²⁸. La secuencia NVTVEARLIK localizada entre la posición de aminoácido 12670' y 12679' (Titin) se seleccionó como el inmunógeno. La secuencia se identificó por Uniprot y el análisis de secuencia de proteína en redes PBIL como única para la Titin humana y de ratón. La secuencia seleccionada también se encontró estando presente en 6 de las 8 isoformas de Titin producidas por procesamiento alternativo. Estas fueron, las isoformas 3 (N2-B pequeña cardíaca), 7 (novex-2 cardíaca) y 8 (novex-1 cardíaca) que se conocen están presentes en el músculo cardíaco (números de acceso en Uniprot Q8WZ42-3, Q8WZ42-7 y Q8WZ42-8) e isoformas 2, 4 y 5 (números de acceso en Uniprot Q8WZ42-2, Q8WZ42-4 y Q8WZ42-5)^{26, 27}.

Procedimiento de inmunización

Seis ratones Balb/C de 4-6 semanas de edad se inmunizaron subcutáneamente en el abdomen con 200 µL del antígeno emulsificado (50 µg por inmunización), usando el adyuvante incompleto de Freund (KLH-CGG-NVTVEARLIK sec. con núm. de ident.: 7). Las inmunizaciones se realizaron en un intervalo de dos semanas hasta que se obtuvieron niveles de título estables. En cada desangrado, se midió el título de anticuerpos en suero y se seleccionaron para la fusión los ratones con el título más alto de anticuerpos y la mejor reactividad hacia el suero y la orina. Los ratones seleccionados recibieron una inyección secundaria intravenosa con 50 µg del inmunógeno en 100 µL de una disolución de cloruro de sodio al 0.9 % tres días antes de la remoción quirúrgica del bazo para la fusión celular.

Fusión y tamizaje de anticuerpos

El procedimiento de fusión se ha descrito abundantemente²⁹. Brevemente, las células de bazo de ratón se fusionaron con células pareja de fusión mieloma SP2/0. Las células hibridoma se clonaron usando un método de dilución limitante y transferidas a placas de microtítulo de 96 pocillos para su crecimiento. La dilución limitada estándar se usó para promover el crecimiento del monoclonal. Los sobrenadantes se tamizaron usando un ELISA indirecto, mientras que el péptido biotinilado Biotin-CGG-NVTVEARLIK se usó como péptido receptor sobre las placas de microtítulo recubiertas con estreptavidina.

Caracterización de los clones

La reactividad nativa y la unión del péptido de los anticuerpos monoclonales en suero humano, plasma y orina se evaluaron usando un ELISA preliminar con 10 ng/mL de un péptido receptor biotinilado sobre una placa de microtítulo recubierta con estreptavidina y el sobrenadante a partir del hibridoma monoclonal en crecimiento. La especificidad del clono se probó contra un péptido libre (NVTVEARLIK) y un péptido sin sentido. El isotipaje de los anticuerpos monoclonales se realizó usando un estuche de Sistema de Clonotipaje-HRP, cat.5300-05 (Southern Biotech, Birmingham, AL, EUA). Los clones seleccionados se purificaron usando columnas de Proteína G de acuerdo a las instrucciones del fabricante y dializadas (GE Healthcare Life Science, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido).

En la Figura 1 la reactividad del anticuerpo monoclonal frente a la secuencia diana NVTVEARLIK (círculos, línea discontinua) es comparada a la desección is compared to the de-selection (y elongado C terminalmente) secuencia NVTVEARLIKV (cuadrados, línea continua). Los datos muestran claramente una fuerte reactividad a la secuencia diana NVTVEARLIK con una unión no detectable al péptido elongado. Éstos datos sugieren una fuerte afinidad de unión con la secuencia que tiene un residuo de lisina C terminal libre, por ejemplo se confirmó la especificidad del neo epitopo al anticuerpo monoclonal.

Ejemplo 2

Protocolo de ensayo de MMP12 Titin

- 5 El siguiente ELISA competitivo se optimizó para el uso con el anticuerpo monoclonal de MMP12 Titin. Los anticuerpos monoclonales seleccionados se marcaron con peroxidasa de rábano picante (HRP) usando el estuche de marcaje de anticuerpo Lightning-Link Horseradish Peroxidase (HRP) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Innovabioscience, Babraham, Cambridge, Reino Unido). Una placa de estreptavidina de 96 pocillos (Roche diagnostics, Basel, Suiza) se recubrió con 6.8 ng del péptido sintético biotinilado, Biotin-CGG-NVTVEARLIK, disuelto en el tampón de ensayo con 25mM Tris BTB e incubado por 30 minutos a 4 °C. 20 µL del del calibrador de péptido o muestra se añadieron a los pocillos adecuados, seguido por 100 µL de 280ng del anticuerpo monoclonal conjugado e incubado por 1 hora a 4 °C. Finalmente, 100 µL de tetrametilbenzidina (TMB) (Kem-En-Tec cat.4380H, Taastrup, Dinamarca) se añadió, y la placa se incubó por 15 minutos a 20 °C en la oscuridad. Todos las etapas de incubación anteriores incluyeron una agitación a 300 rpm. Después de cada etapa de incubación la placa se lavó cinco veces en tampón de lavado (20 mM Tris, 50 mM NaCl, pH 7.2). La reacción con TMB reaction se detuvo añadiendo 100 µL de la disolución de parada (HCl al 1 %) y se midió a 450 nm con 650 nm como la referencia. Una curva de calibración se graficó usando un modelo de ajuste matemático de 4 parámetros con una concentración inicial de 200 ng para el péptido estándar después de una dilución de dos veces.
- 20 En la Figura 2 se muestra la reactividad a los fragmentos de titin presentes en el suero humanos. Una muestra de suero humano obtenido a partir de un individuo con AMI se diluyó dos veces y se incubó en el Elisa de MMP12 Titin descrito anteriormente. La similitud de la curva obtenida con el suero humano y la curva estándar sugiere que la afinidad del anticuerpo monoclonal es similar contra el péptido sintético NVTVEARLIK y los fragmentos presentes en el suero humano.

Ejemplo 3

Estimación de las muestras de suero a partir de individuos con eventos cardiovasculares en el ELISA MMP12 Titin

- 30 El suero de individuos respectivamente diagnosticados con Infarto Agudo del Miocardio (AMI), calcificación coronaria alta, y el no AMI sintomático se probaron en el ELISA MMP12 Titin y se compararon a los controles sanos (Figura 3).
- Un incremento estadísticamente significativo se midió para todos los tres grupos de pacientes. Se midió el nivel medio de los controles y fue 116.6 ng/ml. Los niveles de MMP12 Titin se elevaron en todos los grupos de pacientes examinados, el valor medio de los pacientes AMI de 137.9 ng/ml ($P<0.05$), los pacientes con calcificación coronaria alta de 140 ng/ml ($P<0.05$) y la enfermedad isquémica del corazón de 150.6 ng/ml ($P<0.05$) (Figura 3).
- Los marcadores bioquímicos que consisten en fragmentos de proteínas a partir de la degradación de la ECM pueden ser informativos de la patología de la enfermedad y la progresión, las cuales a su vez pueden ser útiles para propósitos de diagnóstico y pronóstico. Estos marcadores pueden detectar potencialmente cambios resultantes de estrategias de intervención y servir como marcadores surrogados de la eficacia del fármaco³⁰.

- En esta descripción, a menos que expresamente se indique lo contrario, la palabra "o" se usa en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando una o ambas de las condiciones indicadas se cumple, en contraposición con el operador "exclusivo o" que requiere que sólo una de las condiciones se cumpla. La palabra "comprende" se usa en el sentido de "que incluye" y no en el sentido de "que consiste en". El no reconocimiento de cualquier documento que se publicó antes en la presente invención debe tomarse como una admisión o una representación de que la enseñanza de la misma era de conocimiento general común en Australia o en cualquier otro lugar en la fecha de la misma.

Lista de Referencia

- (1) LeWinter MM, Wu Y, Labeit S, Granzier H. Cardiac titin: structure, functions and role in disease. Clin Chim Acta enero de 2007; 375(1-2):1-9.
- 55 (2) LeWinter MM, Granzier H. Cardiac titin: a multifunctional giant. Circulación 18 de mayo 2010; 121(19):2137-45.
- (3) Wu Y, Bell SP, Trombitas K y otros Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness. Circulación 10 de septiembre de 2002; 106(11):1384-9.
- (4) Sutko JL, Publicover NG, Moss RL. Titin: an elastic link between length and active force production in myocardium. Circulación 2 de octubre de 2001; 104(14):1585-7.
- 60 (5) Jaber WA, Maniu C, Krysiak J y otros Titin isoforms, extracellular matrix, and global chamber remodeling in experimental dilated cardiomyopathy: functional implications and mechanistic insight. Circ Heart Fail septiembre de 2008; 1(3):192-9.
- (6) Hein S, Gaasch WH, Schaper J. Giant molecule titin and myocardial stiffness. Circulación 10 de septiembre 2002; 106(11):1302-4.
- 65 (7) LeWinter MM. Titin isoforms in heart failure: are there benefits to supersizing? Circulación 13 de julio de 2004; 110(2):109-11.

- (8) Linke WA. Sense and stretchability: the role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovasc Res* 1 de marzo de 2008; 77(4):637-48.
- (9) Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R y otros Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulación* 2 de marzo de 2010; 121(8):979-88.
- 5 (10) Thijssen VL, Borgers M, Lenders MH y otros Temporal and spatial variations in structural protein expression during the progression from stunned to hibernating myocardium. *Circulación* 23 de noviembre de 2004; 110(21):3313-21.
- (11) Nagueh SF, Shah G, Wu Y y otros Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulación* 13 de julio de 2004; 110(2):155-62.
- 10 (12) Peng J, Raddatz K, Molkentin JD y otros Cardiac hypertrophy and reduced contractility in hearts deficient in the titin kinase region. *Circulación* 13 de febrero de 2007; 115(6):743-51.
- (13) Linke WA. Titin stiffness in heart disease. *Circulación* 25 de marzo de 2003; 107(11):e73.
- (14) Neagoe C, Kulke M, del MF y otros Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulación* 10 de septiembre de 2002; 106(11):1333-41.
- 15 (15) Makarenko I, Opitz CA, Leake MC y otros Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* 1 de octubre de 2004; 95(7):708-16.
- (16) van HL, Borbely A, Niessen HW y otros Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulación* 25 de abril de 2006; 113(16):1966-73.
- (17) Karsdal MA, Henriksen K, Leeming DJ y otros Biochemical markers and the FDA Critical Path: how biomarkers may contribute to the understanding of pathophysiology and provide unique and necessary tools for drug development. *Biomarkers* mayo de 2009; 14(3):181-202.
- 20 (18) Vassiliadis E, Veidal SS, Simonsen H y otros Immunological detection of the type V collagen propeptide fragment, PVCp-1230, in connective tissue remodeling associated with liver fibrosis 1. *Biomarkers* 25 de mayo de 2011.
- (19) Vassiliadis E, Larsen DV, Clausen RE y otros Measurement of C03-610, a Potential Liver Biomarker Derived from Matrix Metalloproteinase-9 Degradation of Collagen Type III, in a Rat Model of Reversible Carbon-Tetrachloride-Induced Fibrosis 4. *Biomark Insights* 2011; 6:49-58.
- 25 (20) Vassiliadis E, Veidal SS, Barascuk N y otros Measurement of matrix metalloproteinase 9-mediated collagen type III degradation fragment as a marker of skin fibrosis 5. *BMC Dermatol* 2011; 11:6.
- (21) Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3(1):5.
- 30 (22) Barascuk N, Vassiliadis E, Larsen L y otros Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of a specific MMP-9 mediated degradation fragment of type III collagen-A novel biomarker of atherosclerotic plaque remodeling. *Clin Biochem* julio de 2011; 44(10-11):900-6.
- (23) Zhen EY, Brittain IJ, Laska DA y otros Characterization of metalloprotease cleavage products of human articular cartilage. *Arthritis Rheum* agosto de 2008; 58(8):2420-31.
- 35 (24) Ali MA, Cho WJ, Hudson B, Kassiri Z, Granzier H, Schulz R. Titin is a target of matrix metalloproteinase-2: implications in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulación* 16 de noviembre de 2010; 122(20):2039-47.
- (25) Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 25 de octubre de 2005; 102(43):15575-80.
- 40 (26) Bang M-L, Centner R, Fornoff F y otros The complete gene sequence of titin, expression of an unusual ~700 kDa titin isoform and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001; 89:1065-72.
- (27) Musco G, Tziatzos C, Schuck P, Pastore A. Dissecting titin into its structural motifs: identification of an alpha helix near the N-terminus. *Biochemistry* 1995; 34:553-61.
- 45 (28) Combet C, Blanchet C, Geourjon C, Deleage G. NPS@: network protein sequence analysis. *Trends Biochem Sci* marzo de 2000; 25(3):147-50.
- (29) Geffer ML, Margulies DH, Scharff MD. A simple method for polyethylene glycol-promoted hybridization of mouse myeloma cells. *Somatic Cell Genet* marzo de 1977; 3(2):231-6.
- 50 (30) Munoz-Luque J, Ros J, Fernandez-Varo G y otros Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* febrero de 2008; 324(2):475-83.

Lista de Secuencias

<110> Nordic Bioscience A/S

5 <120> Marcadores Bioquímicos para afecciones neurodegenerativas

<130> PJS/P17675WO

<150> GB1111361.0

10 <151> 2011-07-04

<160> 248

<170> BiSSAP 1.0

15 <210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<221> FUENTE

<222> 1..11

25 <223> /tipo_mol="proteína"

/organismo="Homo sapiens"

<400> 1

30 Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn

1 5 10

<210> 2

<211> 13

35 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> FUENTE

40 <222> 1..13

<223> /tipo_mol="proteína"

/organismo="Homo sapiens"

<400> 2

45 Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr

1 5 10

<210> 3

<211> 8

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> FUENTE

55 <222> 1..8

<223> /tipo_mol="proteína"

/organismo="Homo sapiens"

<400> 3

60 Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu

1 5

65 <210> 4

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 5 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

 10 <400> 4
 Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5

 15 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 5
 <223> Metionina oxidada

 25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

 30 <400> 5
 Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5

 35 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..8
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

 45 <400> 6
 Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5

 50 <210> 7
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..16
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

 60 <400> 7
 Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5 10 15

 65 <210> 8
 <211> 6

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
5 <221> FUENTE
  <222> 1..6
  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

10 <400> 8
    Ala Thr Arg Ile Pro Ala
    1             5

    <210> 9
15 <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
20 <221> FUENTE
  <222> 1..13
  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

25 <400> 9
    Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys
    1             5             10

    <210> 10
30 <211> 23
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
35 <221> FUENTE
  <222> 1..23
  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

40 <400> 10
    Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro
    1             5             10             15
    Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
    20

45 <210> 11
    <211> 27
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..27
    <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

55 <400> 11
    ..--
    Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro
    1             5             10             15
    Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg
60    ..

    <210> 12
    <211> 31
    <212> PRT
65 <213> Homo sapiens

```

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..31
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 12
 Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro
 1 5 10 15
 Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 <210> 13
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..8
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 13
 Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr
 1 5
 <210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 14
 Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
 1 5
 <210> 15
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 15
 Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys
 1 5 10 15
 Asp
 <210> 16
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..30
 <223> /tipo_mol="proteína"

<400> 20
 Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys
 1 5 10 15

5 <210> 21
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 21
 Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly
 1 5 10

20 <210> 22
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 22
 Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 1 5 10 15
 Asp

35 <210> 23
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 3
 <223> metionina oxidada

50 <400> 23
 Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 1 5 10 15
 Asp

55 <210> 24
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..30
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

65

<400> 24
 Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
 1 5 10 15
 Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp
 20 25 30
 5
 <210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..8
 15 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 25
 20 Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys
 1 5
 <210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 30 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 26
 35 Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5 10
 <210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 45 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 27
 50 Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn
 1 5 10
 <210> 28
 <211> 14
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..14
 60 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 28
 65

Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr
1 5 10

5 <210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <220>
<221> FUENTE
<222> 1..13
<223> /tipo_mol="proteína"
/organismo="Homo sapiens"

15 <400> 29
Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
1 5 10

20 <210> 30
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <220>
<221> FUENTE
<222> 1..20
<223> /tipo_mol="proteína"
/organismo="Homo sapiens"

30 <400> 30
Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro
1 5 10 15
Thr Pro Pro Thr
20

35 <210> 31
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <220>
<221> FUENTE
<222> 1..18
<223> /tipo_mol="proteína"
/organismo="Homo sapiens"

45 <400> 31
Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro
1 5 10 15
Thr Arg

50 <210> 32
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <220>
<221> FUENTE
<222> 1..38
<223> /tipo_mol="proteína"
/organismo="Homo sapiens"

60 <400> 32

65

```

    His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
    1      5      10      15
    Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met
    20      25      30
5    Val Asp Ser Pro Gln Leu
    35

<210> 33
<211> 11
10  <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
<221> FUENTE
15  <222> 1..11
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

<400> 33
20  His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys
    1      5      10

<210> 34
25  <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
30  <221> FUENTE
    <222> 1..11
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

35  <400> 34
    His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu
    1      5      10

<210> 35
40  <211> 12
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
45  <221> FUENTE
    <222> 1..12
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

50  <400> 35
    His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr
    1      5      10

<210> 36
55  <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
60  <221> FUENTE
    <222> 1..9
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65  <400> 36

```

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
 1 5

5 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 37
 Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys
 1 5 10

20 <210> 38
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..24
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 38
 Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg
 20

35 <210> 39
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..28
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 39
 Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20 25

50 <210> 40
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..13
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 40

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys
 1 5 10

5 <210> 41
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 41
 Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala
 1 5 10 15
 Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala
 20

20 <210> 42
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..15
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 42
 Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
 1 5 10 15

35 <210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 43
 Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
 1 5 10 15
 Lys

50 <210> 44
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..21
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 44

65

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
 1 5 10 15
 Lys Ser Gly Asp Arg
 20
 5 <210> 45
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..25
 <223> /tipo_mol="proteína"
 15 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 45
 Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro
 1 5 10 15
 20 Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20 25
 <210> 46
 <211> 6
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 30 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 46
 35 Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5
 <210> 47
 <211> 17
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 45 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 50 <400> 47
 Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly
 1 5 10 15
 Leu
 55 <210> 48
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..31
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 65 <400> 48

Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
 1 5 10 15
 Gln Pro Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
 20 25 30

5

<210> 49
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..38
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15

<400> 49
 Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
 1 5 10 15
 Gln Pro Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
 20 25 30
 Ser Asn Val Gln Ser Lys
 35

20

<210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..7
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30

<400> 50
 Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
 1 5

35

<210> 51
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..13
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45

<400> 51
 Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala
 1 5 10

50

<210> 52
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..15
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

60

<400> 52

65

Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val
 1 5 10 15

5 <210> 53
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..14
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 53
 Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys
 1 5 10

20 <210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..14
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> metionina oxidada

35 <400> 54
 Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys
 1 5 10

40 <210> 55
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

50 <400> 55
 Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala
 1 5 10 15
 Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 20

60 <210> 56
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

65 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..32
 <223> /tipo_mol="proteína"

```

/organismo="Homo sapiens"

<400> 56
5      Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro
      1          5          10          15
      Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
                20          25          30

<210> 57
10 <211> 12
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
15 <221> FUENTE
    <222> 1..12
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

20 <400> 57
      Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu
      1          5          10

<210> 58
25 <211> 14
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<220>
30 <221> FUENTE
    <222> 1..14
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

35 <400> 58
      Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys
      1          5          10

40 <210> 59
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

45 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..15
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

50 <400> 59
      Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser
      1          5          10          15

55 <210> 60
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

60 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65 <400> 60

```

Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5
 <210> 61
 5 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 10 <221> FUENTE
 <222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 15 <400> 61
 Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser
 1 5 10 15
 Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20
 20 <210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 30 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 62
 Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 1 5 10
 35 <210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 45 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 63
 Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala
 1 5 10
 50 <210> 64
 <211> 16
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..16
 60 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 64
 65

```

    Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
    1          5          10          15

5  <210> 65
   <211> 8
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..8
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 65

    Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
    1          5

20 <210> 66
   <211> 8
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..8
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30 <220>
   <221> MOD_RES
   <222> 4
   <223> metionina oxidada

35 <400> 66

    Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
    1          5

40 <210> 67
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

45 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

50 <400> 67

    Gln Ala Arg Met Val Ser
    1          5

55 <210> 68
   <211> 18
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

60 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..18
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65

```

<400> 68
 Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln
 1 5 10 15
 Gly Leu
 5
 <210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 15 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 69
 Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
 1 5 10
 20
 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 30 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 70
 Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5 10
 35
 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 45 /organismo="Homo sapiens"

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 7
 50 <223> metionina oxidada

 <400> 71
 Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5 10
 55
 <210> 72
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 65 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 72

```

    Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
    1           5           10           15
    Lys

5
    <210> 73
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

10
    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..11
    <223> /tipo_mol="proteína"
15    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 73

    Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys
20    1           5           10

    <210> 74
    <211> 15
    <212> PRT
25    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..15
30    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 74

35    Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser
    1           5           10           15

    <210> 75
    <211> 21
40    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
45    <222> 1..21
    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 75

50    Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser
    1           5           10           15
    Gly Glu Pro Pro Lys
        20

55    <210> 76
    <211> 25
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

60    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..25
    <223> /tipo_mol="proteína"
65    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 76

```

Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg
 20 25
 5
 <210> 77
 <211> 29
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..29
 15 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 77
 20 Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20 25
 <210> 78
 25 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 35 <400> 78
 Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp
 1 5 10
 40 <210> 79
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..18
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 50 <400> 79
 Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp
 1 5 10 15
 55 Thr Asp
 <210> 80
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 65 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 80
 Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala
 1 5 10
 5
 <210> 81
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..14
 <223> /tipo_mol="proteína"
 15 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 81
 Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
 1 5 10
 20
 <210> 82
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..15
 <223> /tipo_mol="proteína"
 30 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 82
 Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln
 1 5 10 15
 35
 <210> 83
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 45 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 83
 Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr
 1 5 10
 50
 <210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 60 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 84
 65

```

    Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
    1             5             10

5  <210> 85
    <211> 14
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

10  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..14
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15  <400> 85

    Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
    1             5             10

20  <210> 86
    <211> 17
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

25  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..17
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30  <400> 86

    Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
    1             5             10             15
    Ala

    <210> 87
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..9
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <400> 87

50  Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
    1             5

    <210> 88
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65  <400> 88

```

```

    Ser Glu Lys Leu Asp Phe
    1             5

5  <210> 89
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..10
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 89
    Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
    1             5             10

20 <210> 90
   <211> 14
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..14
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 90
    Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
    1             5             10

35 <210> 91
   <211> 7
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..7
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 91
    Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
    1             5

50 <210> 92
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..11
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 92
    Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
    1             5             10

65

```

<210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 <223> /tipo_mol="proteína"
 10 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 93
 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
 1 5 10
 15
 <210> 94
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..13
 <223> /tipo_mol="proteína"
 25 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 94
 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg
 30 1 5 10
 <210> 95
 <211> 14
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..14
 40 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 95
 45 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
 1 5 10
 <210> 96
 <211> 16
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 55 <222> 1..16
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 96
 60 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser
 1 5 10 15
 65

5 <210> 97
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..22
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 97
 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser
 1 5 10 15
 Leu Pro Thr Pro Pro Thr
 <210> 98
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 98
 Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser
 1 5 10 15
 Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
 20
 <210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 99
 Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
 1 5
 <210> 100
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..26
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 100

```

    Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr
    1      5      10      15
    Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala
    20      25
5
<210> 101
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10
<220>
<221> FUENTE
<222> 1..20
<223> /tipo_mol="proteína"
15      /organismo="Homo sapiens"

<400> 101
    Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala
    1      5      10      15
20    Lys Gln Gly Leu
    20
<210> 102
<211> 6
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<220>
<221> FUENTE
<222> 1..6
30 <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

<400> 102
    Ser Pro Arg His Leu Ser
35    1      5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
40 <213> Homo sapiens

<220>
<221> FUENTE
<222> 1..9
45 <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

<400> 103
50    Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
    1      5

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
55 <213> Homo sapiens

<220>
<221> FUENTE
<222> 1..10
60 <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

<400> 104
65

```

```

    Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln
    1           5           10

5  <210> 105
    <211> 14
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

10 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..14
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 105
    Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
    1           5           10

20 <210> 106
    <211> 14
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

25 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..14
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 106
    Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg
    1           5           10

35 <210> 107
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

40 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..11
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 107
    Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr
    1           5           10

50 <210> 108
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

55 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..15
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 108
    Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
    1           5           10           15

65

```

<210> 109
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..18
 <223> /tipo_mol="proteína"
 10 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 109
 Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys
 1 5 10 15
 15 Val Ala
 <210> 110
 <211> 6
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 25 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 110
 Ser Thr Glu Asn Leu Lys
 30 1 5
 <210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 40 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 111
 Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
 45 1 5
 <210> 112
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 55 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 112
 Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 60 1 5 10
 <210> 113
 <211> 10
 65 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 5 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> 6
 <223> metionina oxidada

<400> 113
 15 Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
 1 5 10

<210> 114
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 25 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 114
 30 Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn
 1 5 10

<210> 115
 <211> 13
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 40 <222> 1..13
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 115
 45 Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
 1 5 10

<210> 116
 <211> 15
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 55 <222> 1..15
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

<400> 116
 60 Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5 10 15

65

<210> 117
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 10 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 117
 Thr Pro Pro Ala Pro Lys
 1 5
 15
 <210> 118
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..16
 <223> /tipo_mol="proteína"
 25 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 118
 Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 30
 <210> 119
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..20
 <223> /tipo_mol="proteína"
 40 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 119
 Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Ser Gly Asp Arg
 20
 45
 <210> 120
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..24
 <223> /tipo_mol="proteína"
 55 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 120
 Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20
 60
 65

```

5  <210> 121
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..10
    <223> /tipo_mol="proteína"
10  /organismo="Homo sapiens"

    <400> 121
        Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
15  1          5          10

    <210> 122
    <211> 13
    <212> PRT
20  <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..13
25  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 122
        Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
30  1          5          10

    <210> 123
    <211> 14
    <212> PRT
35  <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..14
40  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 123
        Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln
45  1          5          10

    <210> 124
    <211> 14
    <212> PRT
50  <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..14
55  <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 124
        Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg
60  1          5          10

    <210> 125
    <211> 18
    <212> PRT
65  <213> Homo sapiens

```

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..18
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 125
 Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly
 1 5 10 15
 Tyr Ser
 <210> 126
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 126
 Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys
 1 5 10
 <210> 127
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..15
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 127
 Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn
 1 5 10 15
 <210> 128
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..17
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 128
 Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala
 1 5 10 15
 Thr
 <210> 129
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE

<222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

5 <400> 129
 Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg
 1 5 10 15
 Met Val Ser Lys Ser Lys Asp
 20

10 <210> 130
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..30
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

20 <400> 130
 Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser
 1 5 10 15
 Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
 20 25 30

30 <210> 131
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..16
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

40 <400> 131
 Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp
 1 5 10 15

45 <210> 132
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..23
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

55 <400> 132
 Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp
 1 5 10 15
 Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
 20

60 <210> 133
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

65

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..39
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 17
 10 <223> metionina oxidada
 <400> 133
 Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp
 1 5 10 15
 15 Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala
 20 25 30
 Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 35
 20 <210> 134
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 30 <400> 134
 Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu
 1 5 10
 35 <210> 135
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..10
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 45 <400> 135
 Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 1 5 10
 50 <210> 136
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 60 <400> 136
 Ala Ala Pro Pro Gly Gln
 1 5
 65

```

5  <210> 137
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 137
        Ala Pro Val Pro Met Pro
15        1          5

    <210> 138
    <211> 6
    <212> PRT
20    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
25    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <220>
    <221> MOD_RES
30    <222> 5
    <223> metionina oxidada

    <400> 138
35    Ala Pro Val Pro Met Pro
        1          5

    <210> 139
    <211> 6
    <212> PRT
40    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
45    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <400> 139
50    Ala Ser Leu Ala Lys Gln
        1          5

    <210> 140
    <211> 6
    <212> PRT
55    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
60    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <400> 140
65

```

```

      Ala Thr Leu Ala Asp Glu
      1           5

5  <210> 141
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 141
    Asp Glu Ala Ala Gly His
    1           5

20 <210> 142
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 142
    Asp Arg Lys Asp Gln Gly
    _         _

35 <210> 143
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 143
    Glu Ala Ala Gly His Val
    1           5

50 <210> 144
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 144
    Glu Asp His Ala Gly Thr
    1           5

65

```

```

5    <210> 145
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 145

    Glu Gly Asp Thr Asp Ala
15    1          5

    <210> 146
    <211> 6
    <212> PRT
20    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
25    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 146

    Glu Asn Ala Lys Ala Lys
30    1          5

    <210> 147
    <211> 6
    <212> PRT
35    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
40    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 147

    Glu Val Met Glu Asp His
45    1          5

    <210> 148
    <211> 6
    <212> PRT
50    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
55    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <220>
    <221> MOD_RES
60    <222> 3
    <223> metionina oxidada

    <400> 148

65

```

```

      Glu Val Met Glu Asp His
      1           5
5    <210> 149
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
10   <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15   <400> 149
      Glu Val Ser Ala Ser Leu
      1           5

20   <210> 150
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
25   <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30   <400> 150
      Gly Ala Ala Pro Pro Gly
      1           5

35   <210> 151
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
40   <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

45   <400> 151
      Gly Glu Pro Pro Lys Ser
      1           5

50   <210> 152
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
55   <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

60   <400> 152
      Gly Ser Pro Gly Thr Pro
      1           5

65   <210> 153
    <211> 6

```

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
5 <221> FUENTE
  <222> 1..6
  <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

10 <400> 153
    Gly Thr Pro Gly Ser Arg
    1                               5

    <210> 154
15 <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
20 <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

25 <400> 154
    His Gly Ala Glu Ile Val
    1                               5

30 <210> 155
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

35 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

40 <400> 155
    His Lys Pro Gly Gly Gly
    1                               5

45 <210> 156
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50 <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

55 <400> 156
    Ile Pro Ala Lys Thr Pro
    1                               5

60 <210> 157
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

65 <220>
    <221> FUENTE

```

<222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

5 <400> 157
 Lys Ala Lys Thr Asp His
 1 5

10 <210> 158
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

20 <400> 158
 Lys Ser Lys Asp Gly Thr
 1 5

25 <210> 159
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

35 <400> 159
 Lys Ser Pro Val Val Ser
 1 5

40 <210> 160
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

50 <400> 160
 Lys Thr Pro Pro Ala Pro
 1 5

55 <210> 161
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

65 <400> 161

```

      Leu Ala Thr Leu Ala Asp
      1           5

5  <210> 162
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 162
    Leu Lys Asn Val Lys Ser
    1           5

20 <210> 163
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 163
    Leu Pro Thr Pro Pro Thr
    1           5

35 <210> 164
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 164
    Met His Gln Asp Gln Glu
    1           5

50 <210> 165
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

60 <220>
   <221> MOD_RES
   <222> 1
   <223> metionina oxidada

65 <400> 165

```

```

      Met His Gln Asp Gln Glu
      1              5

5  <210> 166
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 166
    Met Val Asp Ser Pro Gln
    1              5

20 <210> 167
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 167
    Asn Ala Thr Arg Ile Pro
    1              5

35 <210> 168
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 168
    Asn Ile His His Lys Pro
    1              5

50 <210> 169
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
       /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 169
    Pro Gly Ser Pro Gly Thr
    1              5

65

```

```

5  <210> 170
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 170

    Pro Pro Ala Pro Lys Thr
15    1          5

    <210> 171
    <211> 6
    <212> PRT
20    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
25    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 171
    Pro Pro Lys Ser Gly Asp
30    1          5

    <210> 172
    <211> 6
    <212> PRT
35    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
40    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 172
    Pro Pro Thr Arg Glu Pro
45    1          5

    <210> 173
    <211> 6
    <212> PRT
50    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
55    <223> /tipo_mol="proteína"
    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 173
    Pro Val Pro Met Pro Asp
60    1          5

    <210> 174
    <211> 6
    <212> PRT
65    <213> Homo sapiens

```

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 5 /organismo="Homo sapiens"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4
 10 <223> metionina oxidada

<400> 174
 Pro Val Pro Met Pro Asp
 1 5
 15

<210> 175
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 25 /organismo="Homo sapiens"

<400> 175
 Gln Leu Ala Thr Leu Ala
 1 5
 30

<210> 176
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 40 /organismo="Homo sapiens"

<400> 176
 Gln Thr Ala Pro Val Pro
 1 5
 45

<210> 177
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 55 /organismo="Homo sapiens"

<400> 177
 Arg Glu Asn Ala Lys Ala
 1 5
 60

<210> 178
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 65

```

5  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <400> 178
    Arg Ile Pro Ala Lys Thr
    1             5

10  <210> 179
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

15  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

20  <400> 179
    Arg Lys Asp Gln Gly Gly
    1             5

25  <210> 180
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

30  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

35  <400> 180
    Arg Thr Pro Pro Lys Ser
    1             5

40  <210> 181
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

45  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

50  <400> 181
    Arg Thr Pro Ser Leu Pro
    1             5

55  <210> 182
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

60  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65

```

<400> 182
 Ser Ala Ser Leu Ala Lys
 1 5
 5
 <210> 183
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 15 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 183
 Ser Gly Asp Thr Ser Pro
 1 5
 20
 <210> 184
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 30 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 184
 Ser Gly Glu Pro Pro Lys
 1 5
 35
 <210> 185
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 45 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 185
 Ser Leu Ala Lys Gln Gly
 1 5
 50
 <210> 186
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 60 /organismo="Homo sapiens"

 <400> 186
 Ser Pro Gly Ser Pro Gly
 1 5
 65

```

5  <210> 187
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 187
    Ser Pro Gln Leu Ala Thr
15    1           5

    <210> 188
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

20    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
25    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 188
    Ser Pro Ser Ser Ala Lys
30    1           5

    <210> 189
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

35    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
40    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 189
    Ser Pro Val Val Ser Gly
45    1           5

    <210> 190
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
55    /organismo="Homo sapiens"

    <400> 190
    Ser Arg Ser Arg Thr Pro
60    1           5

    <210> 191
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
65

```

```

5      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

      <400> 191
      Ser Arg Thr Pro Ser Leu
10      1                5

      <210> 192
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens
15

      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
20      /organismo="Homo sapiens"

      <400> 192
      Thr Ala Pro Val Pro Met
25      1                5

      <210> 193
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens
30

      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
35      /organismo="Homo sapiens"

      <220>
      <221> MOD_RES
      <222> 6
40      <223> metionina oxidada

      <400> 193
      Thr Ala Pro Val Pro Met
45      1                5

      <210> 194
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens
50

      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
55      /organismo="Homo sapiens"

      <400> 194
      Thr Leu Ala Asp Glu Val
60      1                5

      <210> 195
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens
65

```

```

5      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

      <400> 195
      Thr Pro Pro Lys Ser Pro
      1                5

10     <210> 196
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

15     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
20     /organismo="Homo sapiens"

      <400> 196
      Thr Pro Pro Ser Ser Gly
      1                5

25     <210> 197
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

30     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
35     /organismo="Homo sapiens"

      <400> 197
      Thr Pro Arg Gly Ala Ala
      1                5

40     <210> 198
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

45     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
50     /organismo="Homo sapiens"

      <400> 198
      Thr Pro Ser Leu Glu Asp
      1                5

55     <210> 199
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

60     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
65     /organismo="Homo sapiens"

```

```

<400> 199
  Thr Arg Ile Pro Ala Lys
    1             5
5  <210> 200
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 200
   Thr Ser Pro Arg His Leu
    1             5

20 <210> 201
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 201
   Val Pro Gly Gly Gly Asn
    1             5

35 <210> 202
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 202
   Val Ser Ala Ser Leu Ala
    1             5

50 <210> 203
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 203
   Ala Ala Gly His Val Thr
    1             5

65

```

5 <210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 10 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 204
 Ala Glu Ile Val Tyr Lys
 1 5
 15 <210> 205
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 25 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 205
 Ala Lys Ser Arg Leu Gln
 1 5
 30 <210> 206
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 40 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 206
 Ala Pro Pro Gly Gln Lys
 1 5
 45 <210> 207
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 55 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 207
 Asp Leu Lys Asn Val Lys
 1 5
 60 <210> 208
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 65

```

5  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

    <400> 208
    Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
    1           5

10  <210> 209
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

15  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

20  <400> 209
    Asp Arg Ser Gly Tyr Ser
    1           5

25  <210> 210
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

30  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

35  <400> 210
    Glu Pro Lys Lys Val Ala
    1           5

40  <210> 211
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

45  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

50  <400> 211
    Gly Ala Glu Ile Val Tyr
    1           5

55  <210> 212
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

60  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

65

```

<400> 212
 Gly Gly Gly Gln Val Glu
 1 5

5 <210> 213
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 213
 Gly Gly Gly Ser Val Gln
 1 5

20 <210> 214
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 214
 Gly Lys Thr Lys Ile Ala
 1 5

35 <210> 215
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 215
 Gly Asn Lys Lys Ile Glu
 1 5

50 <210> 216
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 216
 Gly Gln Ala Asn Ala Thr
 1 5

65

```

5  <210> 217
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 217
    Gly Gln Val Glu Val Lys
    1              5

15  <210> 218
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
20      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 218
    Gly Ser Arg Ser Arg Thr
    1              5

30  <210> 219
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
35      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 219
    His Ala Gly Thr Tyr Gly
    1              5

45  <210> 220
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
50      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 220
    Ile Asn Lys Lys Leu Asp
    1              5

60  <210> 221
    <211> 6
    <212> PRT
65  <213> Homo sapiens

```

```

5      <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

10     <400> 221
      Lys Ala Lys Gly Ala Asp
      1             5

15     <210> 222
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

20     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

25     <400> 222
      Lys Lys Val Ala Val Val
      1             5

30     <210> 223
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

35     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

40     <400> 223
      Lys Ser Pro Ser Ser Ala
      1             5

45     <210> 224
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

50     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

55     <400> 224
      Leu Gly Asp Arg Lys Asp
      1             5

60     <210> 225
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

65     <220>
      <221> FUENTE
      <222> 1..6
      <223> /tipo_mol="proteína"
      /organismo="Homo sapiens"

```

<400> 225
 Met Pro Asp Leu Lys Asn
 1 5

5 <210> 226
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 226
 Asn Lys Lys Ile Glu Thr
 1 5

20 <210> 227
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 227
 Pro Gly Ser Arg Ser Arg
 1 5

35 <210> 228
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 228
 Pro Lys Ser Gly Asp Arg
 1 5

50 <210> 229
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..6
 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 229
 Pro Lys Thr Pro Pro Ser
 1 5

65

```

5  <210> 230
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10      /organismo="Homo sapiens"

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> 2
15  <223> metionina oxidada

    <400> 230
    Pro Met Pro Asp Leu Lys
    1             5

20  <210> 231
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

25  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
30      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 231
    Pro Thr Pro Pro Thr Arg
    1             5

35  <210> 232
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

40  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
45      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 232
    Pro Thr Arg Glu Pro Lys
    1             5

50  <210> 233
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

55  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
60      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 233
    Gln Asp Gln Glu Gly Asp
    1             5

65

```

```

5  <210> 234
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
10      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 234
      Gln Glu Gly Asp Thr Asp
15      1                5

    <210> 235
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

20    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
25      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 235
      Gln Lys Gly Gln Ala Asn
30      1                5

    <210> 236
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

35    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
40      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 236
      Arg Ser Arg Thr Pro Ser
45      1                5

    <210> 237
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50    <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
55      /organismo="Homo sapiens"

    <400> 237
      Ser Ala Lys Ser Arg Leu
60      1                5

    <210> 238
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
65

```

```

5  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

10  <400> 238
    Ser Asn Val Gln Ser Lys
    1          5

15  <210> 239
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

20  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

25  <400> 239
    Ser Thr Gly Ser Ile Asp
    1          5

30  <210> 240
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

35  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

40  <400> 240
    Thr Asp Ala Gly Leu Lys
    1          5

45  <210> 241
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

50  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

55  <400> 241
    Thr Pro Gly Ser Arg Ser
    1          5

60  <210> 242
    <211> 6
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

65  <220>
    <221> FUENTE
    <222> 1..6
    <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

```

```

<400> 242
  Val Asp Ser Pro Gln Leu
  1           5

5  <210> 243
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

15 <400> 243
   Val Pro Met Pro Asp Leu
   1           5

20 <210> 244
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

25 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

30 <400> 244
   Val Ser Lys Ser Lys Asp
   1           5

35 <210> 245
   <211> 6
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

40 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..6
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

45 <400> 245
   Tyr Thr Met His Gln Asp
   1           5

50 <210> 246
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens

55 <220>
   <221> FUENTE
   <222> 1..10
   <223> /tipo_mol="proteína"
        /organismo="Homo sapiens"

60 <400> 246
   Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln
   1           5           10

65

```

5 <210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..11
 10 <223> /tipo_mol="proteína"
 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 247
 Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln
 15 1 5 10
 <210> 248
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..13
 <223> /tipo_mol="proteína"
 25 /organismo="Homo sapiens"
 <400> 248
 Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Gly Gly Cys
 30 1 5 10
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Reivindicaciones

1. Un método de bioensayo para la cuantificación de fragmentos de péptidos que comprenden un neo epitopo formado por la división de una proteína titin en el sitio de división por una proteinasa, dicho método comprende contactar una muestra que comprende dichos fragmentos de péptidos con una pareja de unión inmunológica que tiene una afinidad de unión específica por dicho neo epitopo y determinar el nivel de unión de dicha pareja de unión inmunológica a los fragmentos de péptido en dicha muestra, en donde dicha pareja de unión inmunológica tiene una afinidad de unión específica por la siguiente secuencia en el C terminal del péptido: NVTVEARLIK↓ '13542 sec. con núm. de ident.: 2, en donde el sitio de división de proteinasa se encuentra marcado ↓.
2. Un método como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde dicho método se lleva cabo como un inmunoensayo de competencia en el cual dicha pareja de unión inmunológica y un agente de competencia se incuban en presencia de dicha muestra y el agente de competencia compite con los fragmentos de péptido en la muestra para unirse a la pareja de unión inmunológica.
3. Un método como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es una muestra de orina, suero, sangre, plasma o saliva.
4. Un método como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde la muestra es una muestra derivada de paciente, dicho método comprende además comparar el nivel determinado de dicha unión de dichos fragmentos de péptido con valores característicos de (a) individuos sanos comparables y/o (b) una afección cardíaca patológica.
5. Una pareja de unión inmunológica contra un neo epitopo C terminal formado por la división por proteinasa de la proteína titin, el cual es específicamente inmunoreactivo con el C terminal de la secuencia de aminoácidos: NVTVEARLIK↓ '13542 sec. con núm. de ident.: 2, en donde el sitio de división de proteinasa se encuentra marcado ↓.
6. Una línea celular productora de un anticuerpo monoclonal que es una pareja de unión inmunológica como se reivindica en la reivindicación 5.
7. Un péptido que comprende un neo epitopo C terminal formado por la división de una proteína titin mediante una proteasa en la secuencia parcial de dichas proteínas establecidas en la reivindicación 1.
8. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica para un péptido que comprende un neo epitopo C terminal formada por la división de una proteína titin mediante una proteasa en la secuencia parcial de dicha proteína establecida en la reivindicación 1.
9. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que comprende una señal de expresión y una secuencia codificante que codifica para la expresión de un péptido que comprende un neo epitopo C terminal formado por la división de una proteína titin mediante una proteasa en la secuencia parcial de dicha proteína establecida en la reivindicación 1 o una célula hospedera transformada con tal vector y que expresa dicho péptido.
10. Un estuche de inmunoensayo que comprende una pareja de unión inmunológica como se reivindica en la reivindicación 5, y un agente de competencia que se une a dicha pareja de unión inmunológica, y opcionalmente uno o más reactivos de lavado, un tampón, un reactivo de parada, un marcador de enzima, un sustrato para el marcador de enzima, estándares de calibración, un anticuerpo anti-ratón e instrucciones para llevar a cabo un ensayo usando dicho estuche.

FIGURA 1

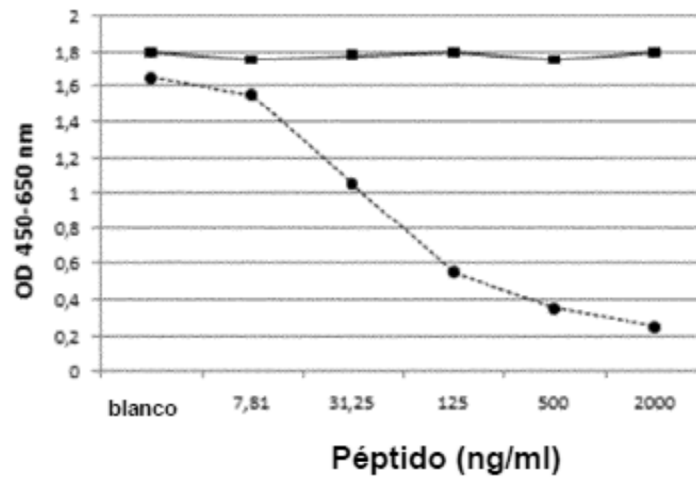


FIGURA 2

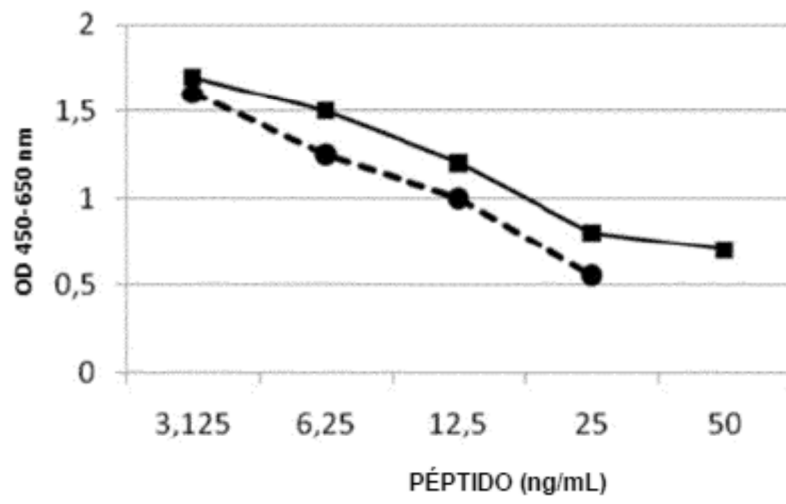


FIGURA 3

