

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 326**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/62** (2007.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

**C07K 14/705** (2006.01)

**C12N 15/62** (2006.01)

**C07K 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/SE2014/000047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14168548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14723513 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2983721**

54 Título: **Vesículas de suministro terapéutico**

30 Prioridad:

**12.04.2013 SE 1300271**

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

**06.04.2018**

73 Titular/es:

**EVOX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
2nd Floor, King Charles House, Park End Street,  
Oxford  
OX1 1JD, GB**

72 Inventor/es:

**WIKLANDER OSCAR;  
NORDIN JOEL;  
SMITH EDVARD;  
GRINNEMO, KARL-HENRIK;  
SIMONSON OSCAR y  
EL ANDALOUSSI, SAMIR**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 662 326 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

Vesículas de suministro terapéutico

5 Campo técnico

La presente invención se refiere, entre otras cosas, a exosomas de suministro terapéutico que comprenden constructos polipeptídicos, métodos para producir dichos exosomas de suministro terapéutico, composiciones farmacéuticas y usos médicos de los mismos.

10

Estado de la técnica

Los exosomas y microvesículas son vesículas unidas a la membrana que se diferencian con base en su proceso de biogénesis y propiedades biofísicas, incluyendo el tamaño y los marcadores de proteínas de la superficie. Los exosomas son partículas pequeñas homogéneas que varían de 40 a 150 nm de tamaño y se derivan normalmente de la ruta de reciclado endocítico. En la endocitosis, se forman vesículas endocíticas en la membrana plasmática y se fusionan para formar endosomas tempranos. Estos maduran y llegan a convertirse en endosomas tardíos en los que las vesículas intraluminales brotan en un lumen intravesicular. En vez de fusionarse con el lisosoma, estos cuerpos multivesiculares se fusionan directamente con la membrana plasmática y liberan exosomas en el espacio extracelular. La biogénesis de exosomas, la clasificación de la carga de proteína, y la liberación implican al complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte (complejo ESCRT) y otras proteínas asociadas, tales como Alix y Tsg101.

En contraste, otro tipo de vesículas extracelulares, a saber, microvesículas, se producen directamente a través del brote hacia el exterior y la fisión de las vesículas de membrana de la membrana plasmática, y por lo tanto, sus marcadores de superficie dependen en gran medida de la composición de la membrana de origen. Además, tienden a constituir una población más grande y heterogénea de vesículas extracelulares, que varían de 150 a 1.000 nm de diámetro. Sin embargo, se ha demostrado que ambos tipos de vesículas proporcionan ARNm, miARN y proteínas funcionales a las células receptoras. El Andaloui et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev 65 (3), 391-7 describe cómo exosomas se pueden utilizar para la administración de siRNA dirigidos a través de barreras biológicas.

Para mantener un equilibrio fisiológico en la señalización del receptor y la respuesta existen múltiples receptores tanto en una forma unida a la membrana como en una forma soluble. La forma de la membrana es normalmente capaz de señalizar, mientras que la forma soluble es incompetente para la señalización. La forma soluble se presenta a menudo como la parte extracelular de la forma unida a la membrana. La porción soluble se genera en dos formas diferentes: (1) empalme alternativo del pre-ARNm, y (2) por escisión de las proteasas extracelulares (a menudo metaloproteasas). La forma soluble une su ligando y por lo tanto secuestra al ligando, inhibiendo su unión con la forma unida a la membrana, lo que significa que disminuirá la señalización total a partir de esa ruta. La forma soluble a menudo aumenta cuando la ruta de señalización es muy activa. Por ejemplo, las formas solubles de los dos receptores alfa del factor de necrosis tumoral (TNFR $\alpha$ ) aumentan en condiciones patológicas tales como sepsis e inflamación con el fin de reducir el proceso inflamatorio.

Los receptores señuelo han recibido un interés sustancial desde un punto de vista terapéutico, ya que proporcionan un enfoque altamente específico y adaptado para disminuir la concentración fisiológica de una proteína de interés. La modalidad terapéutica depende de la administración de los receptores señuelo para disminuir la actividad de una ruta de señalización particular. Los receptores señuelo a menudo se fusionan con la porción Fc de un anticuerpo para aumentar su semivida y aumentar la avidéz de los receptores cuando dos vienen a corta distancia el uno del otro. Un ejemplo de esta estrategia es Etanercept, que es el sTNFR2 fusionado con un fragmento Fc. Etanercept está clínicamente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa, y se ha demostrado que es segura y eficaz en los últimos 19 años desde su aprobación inicial. Varias otras proteínas de fusión del receptor señuelo están en ensayos clínicos, por ejemplo, VEGF, EGF, FGF y angiopoyetina.

Aunque aplicados con éxito en varios contextos terapéuticos y para una amplia serie de dolencias, los receptores señuelo y otros compuestos biológicos (biofarmacéuticos) adolecen de una serie de inconvenientes, por ejemplo relativos a la farmacocinética, toxicidad, farmacodinámica, y eficacia terapéutica.

Resumen de la invención

60 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es superar los problemas antes identificados asociados con el uso de productos biológicos, y específicamente receptores señuelo, y para satisfacer las necesidades existentes en la técnica, es decir, proporcionar una eficacia terapéutica optimizada, farmacocinética significativamente mejorada, así como efectos secundarios reducidos de polipéptidos biofarmacéuticos tales como receptores señuelo y compuestos biológicos (productos biofarmacéuticos) en general.

65 Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un exosoma para suministro terapéutico que

tiene unido a su membrana un constructo polipeptídico, en donde el constructo polipeptídico comprende al menos un polipéptido transportador fusionado a al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente al menos presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro y en donde al menos el receptor señuelo del polipéptido terapéutico es incompetente para señalización, es decir, que no es capaz de transmitir las señales que transmite en circunstancias normales. Normalmente, el receptor señuelo se une a y secuestra un ligando circulante o ligando que puede de hecho estar presente en una célula objetivo y/o en la superficie de una célula objetivo. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se supone que un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente en la superficie de un exosoma de suministro terapéutico secuestra a su compañero o compañeros de interacción, es decir, el objetivo y/o ligando, virtualmente en la misma forma que el receptor señuelo del polipéptido libre, aunque con una semivida significativamente mejorada, eliminación reducida, disminución de los efectos secundarios, y en general una farmacocinética significativamente mejorada, y eficacia terapéutica, en virtud de su unión a un exosoma. Al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente en el exosoma de suministro terapéutico puede estar parcial o completamente desprovisto de su dominio de señalización, hasta volver al receptor del polipéptido terapéutico incompetente para señalización, y el dominio de señalización puede ser parcial o completamente reemplazado por el polipéptido transportador, pero la incapacidad para contribuir a la señalización también puede derivarse de alteraciones en la secuencia del polipéptido. Por ejemplo, en diversas realizaciones de la presente invención puede ser suficiente reemplazar ciertos aminoácidos para volver al receptor del polipéptido terapéutico incompetente para señalización, y/o el receptor del polipéptido terapéutico puede volverse incompetente para señalización simplemente uniendo al receptor señuelo con el polipéptido transportador (usando tecnología recombinante) que transporta el constructo polipeptídico completo a la superficie de la vesícula extracelular.

De forma importante, los exosomas pueden tener actividades terapéuticas en sí mismos. Por ejemplo, vesículas derivadas, por ejemplo, de células madre mesenquimales pero también de otras células son conocidas por ser innatamente inmunosupresoras ya que portan varios miARN, proteínas y lípidos bioactivos que, por ejemplo, suprimen las células T citotóxicas y activan la expansión de las células T reguladoras. El efecto represivo sobre el sistema inmune es un requisito previo también para la posterior regeneración tisular después de una lesión del tejido. Por lo tanto, elegir, por ejemplo, una fuente apropiada de células para la derivación de exosomas solo proporcionará una ventaja terapéutica adicional comparado con el uso de anticuerpos señuelos monoclonales del receptor (tales como Etanercept e Infliximab) solamente.

En otros aspectos, la presente invención proporciona exosomas de suministro terapéutico y composiciones farmacéuticas que comprenden los exosomas de acuerdo con la presente invención para uso en medicina, y más específicamente para uso en el tratamiento, alivio y/o profilaxis de diversas enfermedades y trastornos que pueden ser tratados usando productos biofarmacéuticos terapéuticos (productos biológicos).

Por lo tanto, la presente invención se refiere esencialmente al uso de exosomas como vehículos de suministro o administración para productos biofarmacéuticos, específicamente productos biológicos basados en polipéptidos, y más específicamente receptores señuelo (también conocidos como receptores sumidero). La presente invención, por lo tanto, se refiere al uso de exosomas que comprenden diversos polipéptidos, como se define en la presente memoria, en el tratamiento de un gran número de enfermedades y trastornos, como se divulga en este documento.

En aspectos adicionales, la presente invención se refiere a métodos para producir los exosomas de suministro terapéutico de la presente invención. En un segundo aspecto, se proporciona un método para purificar exosomas de suministro terapéutico de acuerdo con el primer aspecto, que comprende las etapas de: (i) exponer una muestra que comprende al menos un exosoma de suministro terapéutico a ultrafiltración; (ii) exponer la muestra obtenible a partir de la etapa (i) a cromatografía líquida de exclusión por tamaño.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para aumentar el rendimiento de exosomas de acuerdo con el primer aspecto que comprende la exposición de las células (que son la fuente de los exosomas) a inhibidores de la autofagia.

La presente invención proporciona por lo tanto exosomas, métodos y composiciones, así como otros diversos aspectos y formas de realización, para mejorar el suministro, la administración, y las características, por ejemplo, de los agentes polipeptídicos biofarmacéuticos. La presente invención resulta en eficacia terapéutica optimizada (por ejemplo debido a la multivalencia del receptor señuelo del polipéptido terapéutico y los efectos regeneradores terapéuticos inherentes de exosomas mismos), farmacocinética significativamente mejorada (a través, por ejemplo, de menor eliminación renal) biodistribución mejorada a algunos órganos, tales como el cerebro, así como efectos secundarios reducidos de polipéptidos biofarmacéuticos (por ejemplo, a través de fusión con células receptoras para conferir protección celular directa), tales como receptores señuelo y otros tipos de productos biológicos.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la eficacia del tratamiento, en un modelo de colitis de ratón, de exosomas que comprenden un receptor señuelo del polipéptido terapéutico incompetente para señalización, que se compone de un receptor del factor de necrosis tumoral 1 soluble incompetente para señalización (sTNFR1) (que puede ser uno de sTNFR 1A

- (SEQ ID NO: 30) o sTNFR 1B (SEQ ID NO: 31)), fusionado al polipéptido transportador CD63 (SEQ ID NO: 14). Los exosomas que muestran sTNFR1-CD63 incompetente para señalización tratan con éxito la colitis inducida (línea negra continua) con una pérdida inicial menor de peso corporal. Los exosomas competentes para señalización (línea gris discontinua) muestran una clara eficacia antiterapéutica (línea de puntos de micción) ya que suministran más receptores de señalización a las células, mientras que los ratones tratados en forma simulada (línea punteada) no mostraron ninguna eficacia clínicamente relevante. Los exosomas no modificados (es decir, exosomas desprovisto de cualquier constructo polipeptídico introducido artificialmente) (línea gris larga punteada) también indujeron remisión moderada de la colitis, probablemente debido a sus efectos antiinflamatorios inherentes.
- 5 La Figura 2 muestra la confirmación mediante transferencia Western de la presencia, en la superficie exosomal del polipéptido CD63-sTNFR1 utilizado para el tratamiento de la colitis de la Figura 1.
- La Figura 3 muestra la actividad neutralizante de los exosomas señuelo sTNFR1 de la Figura 1 en la citotoxicidad mediada por TNF $\alpha$ . Los exosomas que presentan sTNFR1-CD63 incompetente para señalización exhiben una buena neutralización de TNF $\alpha$  en una forma dependiente de la dosis (línea negra continua) y los exosomas que contienen sTNFR1-CD63 competente para señalización son, como en la Figura 1, lo que agrava la respuesta (línea gris discontinua de trazos cortos). Los exosomas sin modificar (línea gris discontinua de trazos largos) también muestran un efecto moderado debido a sus propiedades antiinflamatorias.
- 15 La Figura 4 muestra un gráfico sobre los efectos inhibidores del tumor de exosomas que presentan ya sea al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sVEGFR) (SEQ ID NO: 17) fusionado a CD63 (línea negra continua) o sVEGFR incompetente para señalización fusionado a sindecano (SEQ ID NO: 23-26) (línea negra discontinua). Los ratones tratados con exosomas que comprenden los constructos polipeptídicos anteriores tenía una carga tumoral considerablemente reducida después del tratamiento, mientras que el tratamiento con exosomas que comprenden un polipéptido sVEGFR competente para señalización presentó de nuevo un resultado desmejorado comparado con el control (línea gris discontinua de trazos cortos).
- 20 La Figura 5 muestra la eficacia del tratamiento en ratones MDX de exosomas que comprenden la activina receptora del polipéptido señuelo terapéutico (SEQ ID NO: 40-43) fusionada a las proteínas portadoras sindecano (línea negra continua) o sinaptotagmina (SEQ ID NO: 27) (línea gris discontinua de trazos largos). El tratamiento cada dos semanas con los exosomas de suministro terapéutico anteriores dio como resultado un aumento de peso corporal considerablemente mayor que el tratamiento con exosomas no modificados y el tratamiento simulado.
- 30 La Figura 6 muestra las secuencias de aminoácidos de diversos constructos polipeptídicos de acuerdo con la presente invención. Algunos de los constructos incluyen etiquetas His (para facilitar la purificación), mientras que otros comprenden EGFP (para facilitar la detección) pero los constructos pueden aplicarse naturalmente con o sin dichos residuos/secuencias adicionales.
- 35 La Figura 7 ilustra la mayor eficacia terapéutica observada al utilizar exosomas (que comprenden un polipéptido terapéutico que comprende al receptor del factor 1 de necrosis tumoral soluble (sTNFR1) fusionados al polipéptido transportador CD63) obtenidos a través de purificación por cromatografía líquida-ultrafiltración (UF-LC) (línea negro continua), en comparación con los mismos exosomas obtenidos a través de un proceso de ultracentrifugación (UC) convencional (línea negra continua cruzada). La mayor eficacia terapéutica es más probablemente debida a la estabilidad biofísica mejorada de los exosomas obtenidos a través de UF-LC, que a su vez produce una menor acumulación en el tejido pulmonar.
- 40 La Figura 8 muestra la inhibición de la autofagia que da como resultado rendimientos exosomales mayores. El gráfico muestra, de izquierda a derecha, células tratadas con medio de cultivo únicamente (como control de línea base) medio complementado con factor de crecimiento (por ejemplo, complementado con IGF-1), medio que comprenden inhibidores de autofagia (3-metiladenina y bafilomicina) o un medio que comprende activadores de autofagia (rapamicina). El tratamiento con inhibidores de autofagia da como resultado un gran aumento en el rendimiento exosomal, que puede explotarse en la producción de exosomas de acuerdo con la presente invención.
- 50 La Figura 9 muestra cómo los ratones con EAE tratados con exosomas que exhiben receptores señuelo terapéuticos incompetentes para señalización para IL6 (SEQ ID NO: 1-2), IL-1 $\beta$  (SEQ ID NO: 3-5) y TNF $\alpha$  (línea negra continua y líneas negras continuas con círculos, cuadrados y diamantes), muestran una manifestación muy moderada de enfermedad comparado con el control tratado en forma simulada (línea discontinua), mientras que los ratones tratados con exosomas competentes para señalización (TNFR1 competente para señalización) de hecho muestran una enfermedad empeorada (línea gris discontinua).
- 60 La Figura 10 ilustra los efectos de las condiciones que inducen estrés en el enriquecimiento de las proteínas anti-apoptóticas y metabólicamente activas, de acuerdo con términos de GO (términos de GO: traducción, procesos metabólicos, glicolisis y proteínas ribosómicas). Comparado con las células cultivadas bajo condiciones normales, los exosomas que pueden ser obtenidos de las células cultivadas bajo condiciones que inducen estrés (por ejemplo, privación de suero y/o privación de oxígeno) están enriquecidos en proteínas para supervivencia y procesos metabólicos, lo que es beneficioso para aplicaciones de medicina regenerativa.
- 65

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un exosoma de suministro terapéutico que tiene unido a su membrana un constructo polipeptídico, donde el constructo polipeptídico comprende al menos un polipéptido transportador fusionado a al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro, y donde al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico es incompetente para señalización. En otros aspectos, la presente invención proporciona exosomas de suministro y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención para su uso en medicina, así como métodos para producir exosomas de suministro.

Cuando las características, realizaciones o aspectos de la presente invención se describen en términos de grupos de Markush, una persona experta en la técnica también reconocerá que la invención también se describe en términos de cualquier miembro o subgrupo de miembros individuales del grupo de Markush. La persona experta en la técnica reconocerá además que la invención también se describe por lo tanto en términos de cualquier combinación de miembros o subgrupos individuales de miembros de grupos de Markush. Además, debe observarse que las realizaciones y características de la presente invención también se aplican mutatis mutandis a todos los demás aspectos y/o realizaciones de la invención. Por ejemplo, al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico descrito en relación con los exomas de suministro terapéutico se entiende que es potencialmente relevante/aplicable/está presente en el contexto de los métodos de producción de exosomas de suministro o en el contexto de las composiciones farmacéuticas como las de la presente invención. Además, ciertas realizaciones descritas en relación con ciertos aspectos, por ejemplo, las rutas de administración de los exomas de suministro terapéutico, como se describe en relación con aspectos pertenecientes al tratamiento de ciertas indicaciones médicas, pueden ser también naturalmente relevantes en relación con otros aspectos y/o realizaciones tales como aspectos/realizaciones que pertenecen a las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Como observación general, los receptores señuelo del polipéptido terapéutico y los polipéptidos portadores de acuerdo con la presente invención se pueden combinar libremente en todas y cada una de las combinaciones posibles de la invención sin desviarse del alcance y la esencia de la invención, y las secuencias pueden desviarse fuertemente de las secuencias originales siempre que cualquier polipéptido transportador dado mantenga su capacidad de transportar al receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie de un exosoma, y siempre que cualquier receptor señuelo del polipéptido terapéutico mantenga su capacidad de unirse a su objetivo de una manera terapéuticamente eficaz. Siempre que se conserven sus propiedades biológicas, las secuencias polipeptídicas pueden desviarse hasta en un 50% (calculado utilizando, por ejemplo, BLAST o ClustalW) en comparación con el polipéptido nativo, aunque es preferible una identidad de secuencia lo más alta posible. La combinación (fusión) del portador y los polipéptidos del receptor señuelo implica que ciertos segmentos de los respectivos polipéptidos pueden reemplazarse y/o modificarse, lo que significa que la desviación de la secuencia nativa puede ser grande siempre que se conserven las propiedades clave.

Por conveniencia y claridad, ciertos términos empleados en este documento se recogen y describen a continuación. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término "exosoma" puede significar cualquier vesícula derivada de la ruta endo-lisosomal.

El término "unido a su membrana" se debe entender como unido en el sentido de cómo un polipéptido biológico normalmente está unido a una membrana vesicular, es decir, predominantemente a través de interacciones no covalentes, pero posiblemente también a través de enlaces covalentes. La unión a la membrana puede comprender unión dentro del exosoma, en la membrana del exosoma, en el exterior del exosoma, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo típico de un polipéptido que se "une" a la membrana de un exosoma es un polipéptido transmembrana que abarca la membrana vesicular de dos capas de un exosoma desde el espacio intraexosomal a través de la membrana exosomal al medio extraexosomal.

El término "constructo polipeptídico" (o "constructo polipeptídico terapéutico") se entiende que se relaciona con cualquier polipéptido que comprenda un "polipéptido transportador", como se define en la presente memoria, y un "receptor señuelo del polipéptido terapéutico", como se define en la presente memoria. El constructo polipeptídico se puede unir a la membrana del exosoma de suministro de acuerdo con la presente invención, preferiblemente en una forma transmembrana (es decir, con el constructo polipeptídico extendiéndose desde el interior del exosoma de suministro, a través de la membrana del exosoma de suministro, hacia el exterior de exosoma de suministro). Cuando el receptor señuelo del polipéptido terapéutico tiene una configuración transmembrana, puede ser preferible si el polipéptido transportador está presente sustancialmente en el interior del exosoma de suministro mientras que el receptor señuelo del polipéptido terapéutico está presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro, para poder ejercer su efecto terapéutico.

El término "incompetente para señalización" se debe entender que no es capaz de transmitir señales bioquímicas, es decir un polipéptido que es incompetente para señalización simplemente está uniendo su compañero de interacción extracelular, pero tras la unión no se transmiten o generan señales (es decir, no intracelulares, no intravesiculares o no extracelulares). Por ejemplo, en el caso del TNFR soluble (sTNFR), incluso si se transfiere a las células inmunes,

una TNFR incompetente para señalización no puede ejercer una respuesta biológica ya que carece de componentes de señalización cruciales. Del mismo modo, las imitaciones del EGFR (SEQ ID NO: 18) pueden carecer del dominio transmembrana que prohíbe la inserción en la membrana de células receptoras, por lo que no son capaces de transmitir señales biológicas, por ejemplo, en el caso de una transferencia a una célula receptora. Es importante destacar que en un contexto clínico, en el caso de TNFR, la transferencia de un receptor incompetente para señalización a las células receptoras ofrece otra capa de protección, ya que entonces protege directamente las células de la señalización excesiva de TNF compitiendo por la unión del ligando. Para mayor claridad, tanto el receptor señuelo del polipéptido terapéutico y/o el constructo polipeptídico completo pueden ser incompetentes para señalización. Por ejemplo, el receptor señuelo del polipéptido terapéutico puede convertirse en incompetente para señalización a través, por ejemplo, de una mutación específica del sitio, pero un receptor del polipéptido terapéutico competente para señalización puede convertirse en incompetente para señalización mediante reemplazo y/o unión a su dominio de señalización por un polipéptido transportador.

El término "polipéptido transportador" debe entenderse como cualquier polipéptido que puede usarse para transportar un constructo polipeptídico a una ubicación exosomal adecuada. Más específicamente, se entenderá que el término "polipéptido transportador" comprende cualquier polipéptido que permite el transporte o desplazamiento de un constructo polipeptídico (del que dicho "polipéptido transportador" forma parte) a, al menos parcialmente, la membrana del exosoma y, al menos parcialmente, el lado extraexosomal (por ejemplo, la superficie) de un exosoma de suministro de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de polipéptidos portadores son, por ejemplo, Lamp2b (SEQ ID NO: 22), CD9 (SEQ ID NO: 12), CD81 (SEQ ID NO: 13), CD63, sindecano, ALIX (SEQ ID NO: 28), sintenina (SEQ ID NO: 29), y sinaptotagmina, pero numerosos otros polipéptidos capaces de transportar un constructo polipeptídico al menos parcialmente al lado extraexosomal de exosomas de suministro están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "receptor señuelo del polipéptido terapéutico", "receptor señuelo del polipéptido" y "receptor señuelo" se usan indistintamente en este documento y se entenderá que se relacionan con cualquier polipéptido (a menudo llamado un receptor señuelo o sumidero) que puede ser utilizado para propósitos terapéuticos a través del secuestro (unión) de un objetivo y/o ligando adecuado (normalmente un ligando en circulación o un ligando presente en una célula también en circulación pero potencialmente cualquier ligando en la superficie y/o dentro de una célula objetivo), ejerciendo así su efecto terapéutico. El receptor señuelo se une y/o secuestra su objetivo, que en esencia inhibe al objetivo de llevar a cabo su función que puede contribuir a tratar una enfermedad y/o trastorno. Los procesos de transducción de señal de las clases principales de receptor se describen en detalle a continuación, para ejemplificar ciertos receptores señuelo del polipéptido terapéutico de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los receptores señuelo de la presente invención son preferiblemente incompetentes para señalización, para garantizar eficacia y seguridad terapéutica.

Los términos "ligando" y "objetivo" en el contexto de la presente invención se entenderá que comprenden cualquier molécula que está unida (normalmente con alta afinidad, por ejemplo, una  $K_d$  de menos de 100  $\mu\text{M}$ , pero preferiblemente por debajo de 1  $\mu\text{M}$  o más preferiblemente por debajo de 100 nM o más preferiblemente por debajo de 100 nM) por los receptores señuelo de polipéptidos terapéuticos de acuerdo con la presente invención. El ligando (que puede ser cualquier polipéptido o carbohidrato/polisacárido o esencialmente cualquier molécula, por ejemplo presente en la superficie de una célula) está normalmente circulando libremente en la sangre o en cualquier fluido corporal (TNF $\alpha$  es un ejemplo de tal ligando de polipéptido que circula libremente para el receptor de TNF $\alpha$ ) pero también puede ser un polipéptido o cualquier otro tipo de molécula presente en una célula y/o dentro de una célula que circule en un fluido corporal, por ejemplo, sangre. Un ejemplo de un objetivo unido a una célula puede ser CD19, que actualmente está en células B en circulación, y que puede unirse mediante un receptor de polipéptido terapéutico tal como rituximab comercialmente disponible. Por lo tanto, se entenderá que el término "ligando" incluye moléculas tanto polipeptídicas como no polipeptídicas (por ejemplo, carbohidratos o cualquier otro tipo de molécula).

La frase "se une a un ligando/objetivo" se entenderá como el receptor señuelo del polipéptido terapéutico que tiene la capacidad de unirse a un ligando y/o un objetivo en el cuerpo humano y/o animal, lo que significa que el receptor señuelo puede unirse y secuestrar su ligando, para ejercer un efecto terapéutico inhibiendo al ligando/objetivo de llevar a cabo su función fisiológica normal. El ligando/objetivo está normalmente circulando en el torrente sanguíneo o se expone al entorno extracelular al estar presente en la superficie de una célula objetivo.

La transducción de señal normalmente ocurre *in vivo* cuando un ligando extracelular se une a un receptor de superficie celular y lo activa. A su vez, el receptor cambia las proteínas/moléculas intracelulares, lo que inicia una ruta de señalización. Hay dos grupos principales de receptores; receptores extracelulares y receptores intracelulares. Los receptores extracelulares se pueden dividir además en diferentes clases:

1. Receptores acoplados a proteína G (7-TM)
2. Tirosina e histidina quinasas
3. Integrinas
4. Receptores con puerta Toll
5. Canal de iones controlado por ligando

Los receptores 7-TM tienen 7 regiones transmembrana y están unidos a una proteína G heterotrimérica. Tras la unión del ligando, el receptor experimenta un cambio conformacional y la proteína G se vuelve activa. Las subunidades de proteína G activadas se separan del receptor e inician la señalización a través de muchas proteínas efectoras más adelante tales como fosfolipasas y canales iónicos. Los receptores adrenérgicos y de quimioquina pertenecen a esta familia. Los receptores 7-TM pueden convertirse en incompetentes para señalización al eliminar el sitio de unión para las proteínas G. Por ejemplo, el reemplazo del sitio de unión intracelular de las proteínas G con el sitio de unión de sintenina de los sindecanos dirigiría un receptor incompetente para señalización a un exosoma.

Los receptores de tirosina quinasa (RTK) son proteínas transmembrana con un dominio quinasa intracelular y un dominio de unión a ligando extracelular. Ejemplos de ligandos son factores de crecimiento, insulina, etc. Para inducir una señal, los RTK necesitan formar dímeros en la membrana plasmática. Cuando se forma un dímero, la interacción entre los dominios intracelulares inicia la autofosforilación de los residuos de tirosina lo que causa un cambio conformacional en el receptor. Los dominios quinasa de los receptores se activan posteriormente y se fosforilan las moléculas de señalización más adelante para crear una cascada de señalización.

Los receptores de tirosina pueden convertirse en incompetentes para señalización al eliminar o mutar el dominio quinasa o el dominio tirosina. Esto se puede hacer de manera similar que con los receptores 7-TM. Además, el dominio extracelular de los receptores de tirosina podría fusionarse con una proteína exosomal, tal como CD63, Lamp2b, etc.

Las integrinas son proteínas transmembrana que son importantes para la unión celular a otras células, así como a la matriz extracelular. Las integrinas también participan en la transducción de señales de las proteínas de matriz extracelular tales como fibronectina y colágeno. Las integrinas cambian su conformación al unirse al ligando; las integrinas carecen de un dominio quinasa, lo que significa que las integrinas necesitan moléculas adaptadoras para transmitir la señal a la célula. Hay varias moléculas adaptadoras y quinasas unidas a integrinas. Las integrinas pueden existir en dos conformaciones diferentes: una forma inactiva y una forma activa. La forma inactiva es común en leucocitos no activados; cuando los leucocitos se activan, la célula cambia sus integrinas a un estado activo. Las integrinas son incompetentes para señalización sin sus moléculas adaptadoras, por lo que los sitios de unión para las moléculas adaptadoras y las quinasas pueden eliminarse para generar receptores incompetentes para la señalización.

Los receptores tipo Toll tienen cuatro moléculas adaptadoras conocidas que se activan tras la unión del ligando. Estas cuatro moléculas adaptadoras, Myd88, TIRAP, TRIF y TRAM, posteriormente activan moléculas intracelulares, y los receptores tipo Toll inhiben o activan miles de genes cuando se activan. Los receptores tipo Toll pueden convertirse en incompetentes para señalización mediante la eliminación del sitio de unión y/o de los sitios de interacción para las moléculas adaptadoras.

Los diversos polipéptidos mencionados en la presente solicitud (por ejemplo polipéptidos transportadores tales como Lamp2b o CD63 y receptores señuelo del polipéptido terapéutico tales como sTNFR o VEGFR, etc.) se entenderá que se refieren también a polipéptidos homólogos que tienen identidades de secuencia con el polipéptido en cuestión, preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 60%, más preferiblemente por encima del 70%, más preferiblemente por encima del 80%, y más preferiblemente por encima del 90%.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un exosoma de suministro terapéutico que tiene unido a su membrana un constructo polipeptídico, donde el constructo polipeptídico comprende al menos un polipéptido transportador fusionado a al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente al menos parcialmente en el exterior de la vesícula de suministro y en donde al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico es incompetente para señalización, para permitir la unión y secuestro de su molécula objetivo sin la generación y/o transmisión de ninguna señal. En una realización preferida, al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico se une a un ligando circulante, pero puede unirse naturalmente también a una molécula objetivo presente en una célula objetivo. El constructo del polipéptido terapéutico puede comprender al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico (indistintamente llamado un "receptor señuelo", pero dichos receptores señuelo del polipéptido terapéutico también pueden relacionarse con polipéptidos terapéuticos no clasificados necesariamente como receptores señuelo como tales) es decir, incompetentes para señalización (o alternativamente en algunas realizaciones competentes para señalización), fusionados a un polipéptido transportador. Naturalmente, un solo exosoma de suministro puede comprender más de un constructo polipeptídico (es decir, una pluralidad de constructos están presentes en un solo exosoma) y también más de un tipo de constructo polipeptídico (un solo exosoma podría, por ejemplo, comprender una pluralidad de (1) constructos que comprenden al receptor del VEGF, como el receptor señuelo, y un polipéptido transportador, tal como Lamp2b, y (2) constructos que comprenden al receptor del EGF, como el receptor señuelo, y el polipéptido transportador CD63). Los inventores se han dado cuenta de forma inesperada que el uso de exosomas como vehículos de suministro para los receptores señuelo del polipéptido terapéutico (por ejemplo, productos biofarmacéuticos) resulta no sólo en una farmacocinética mejorada sino inesperadamente también aumenta la eficacia de los receptores señuelo del polipéptido terapéutico, posiblemente como resultado de los efectos regenerativos ejercidos por los mismos exosomas. Además, el empleo de exosomas como vectores de suministro para los polipéptidos terapéuticos no sólo facilita la producción en comparación con productos biológicos clásicos, sino el hecho de que cada exosoma de suministro comprende

potencialmente una pluralidad considerable de constructos terapéuticos (que a su vez puede comprender una pluralidad de receptores señuelo del polipéptido terapéutico) que potencialmente conduce a una multivalencia del receptor que mejora la eficacia terapéutica y mejora los resultados del tratamiento.

5 En realizaciones preferidas, al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico puede estar parcial o completamente desprovisto de su dominio de señalización, para hacerlo incompetente para señalización. Esto puede lograrse truncando o mutando el polinucleótido que codifica el dominio de señalización, o eliminando completamente dicho polinucleótido, para bloquear cualquier señalización del receptor señuelo del polipéptido terapéutico. En una realización adicional, el dominio de señalización del receptor señuelo del polipéptido terapéutico  
10 puede reemplazarse parcial o completamente por el polipéptido transportador, para minimizar posiblemente el tamaño del constructo polipeptídico.

Los inventores se han dado cuenta de que, sorprendentemente, en algunos casos es preferible utilizar receptores señuelo de polipéptidos terapéuticos que son incompetentes para señalización, con el fin de evitar la generación de señales que de otro modo podrían tener un impacto negativo sobre la eficacia terapéutica.  
15

En una realización de acuerdo con la presente invención, el polipéptido transportador puede estar localizado parcialmente dentro del exosoma de suministro terapéutico y/o parcialmente en la membrana del exosoma de suministro terapéutico y/o parcialmente fuera del exosoma de suministro terapéutico. En una realización preferible, el polipéptido transportador está presente sustancialmente en el interior del exosoma de suministro o en su membrana, mientras que el receptor señuelo del polipéptido terapéutico está presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro, para poder ejercer su efecto terapéutico. Por lo tanto, el constructo polipeptídico puede estar presente preferiblemente en forma transmembrana (es decir, un constructo polipeptídico transmembrana), con el polipéptido transportador presente sustancialmente en el interior o en la membrana del exosoma y el receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente sustancialmente en el exterior del exosoma de suministro (y el polipéptido transportador y/o el receptor señuelo del polipéptido terapéutico que se extiende a través de la membrana del exosoma de suministro). En una realización, puede usarse más de un polipéptido transportador, para mejorar la expresión del receptor señuelo del polipéptido terapéutico en la superficie (exterior) del exosoma de suministro terapéutico.  
20  
25  
30

La ubicación del polipéptido transportador en la membrana puede variar dependiendo de la aplicación y del polipéptido terapéutico en cuestión; siendo la consideración principal que el receptor señuelo del polipéptido terapéutico sea capaz de interactuar con su compañero de interacción, normalmente un ligando circulante, que normalmente está presente extracelularmente, por ejemplo, en la sangre o en cualquier otro fluido corporal o en una célula objetivo circulante. En realizaciones adicionales, al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico puede fusionarse con el polipéptido transportador a través de un enlace químico seleccionado del grupo que comprende un enlace peptídico (amida), un enlace tioéter, un puente disulfuro y una interacción biotina-estreptavidina. La formación de un enlace peptídico (amida) puede conseguirse naturalmente mediante tecnología recombinante (es decir, mediante la expresión de un polinucleótido adecuado en una célula capaz de producir vesículas de suministro adecuadas), pero dicho enlace también puede generarse usando diversas estrategias de conjugación comúnmente empleadas en la técnica, por ejemplo, conjugación mediada por EDC/NHS, conjugación sulfo-NHS o cualquier otro tipo de enfoque de conjugación de amida (péptido). Sin embargo, otras metodologías para acoplar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico y al menos un polipéptido transportador pueden comprender formar un puente disulfuro entre, por ejemplo, dos residuos de cisteína, o que utilizan la interacción natural entre biotina y estreptavidina para conectar el receptor señuelo del polimérico terapéutico y el polipéptido transportador. Una alternativa al uso de constructos de fusión y la formación de enlaces químicos es colocar una etiqueta lipídica en el receptor señuelo de polipéptidos terapéuticos y recubrir de manera no covalente la superficie del exosoma de suministro con el receptor señuelo de polipéptidos terapéuticos por medio de la intercalación simple de lípidos.  
35  
40  
45  
50

Dichas etiquetas de lípidos pueden incluir colesterol, estearilo, diestearilo, miristoilo, palmitoilo, decanoilo y otros lípidos adecuados conocidos por una persona experta en la técnica.

El polipéptido transportador puede seleccionarse del grupo que comprende Lamp2b, CD63, sindecano, sinaptotagmina, dominio ALIX (CHAMP 4), dominio de unión ALIX-sintenina, proteínas de ESCRT, PDGF, sintenina-PDZ, dominio de P6 y P9, CD81, CD9 y cualquier combinación de los mismos. De nuevo, la consideración principal detrás de seleccionar un polipéptido transportador apropiado se refiere a su capacidad de transportar eficazmente el receptor señuelo del polipéptido terapéutico a una ubicación exosomal apropiada (normalmente su superficie, o al menos a una parte de la membrana del exosoma de suministro terapéutico que le permite al receptor señuelo del polipéptido terapéutico interactuar y unirse al ligando, es decir, su compañero de interacción, para ejercer su efecto terapéutico). Además de acuerdo con la presente invención, el polipéptido transportador puede comprender la parte citoplásmica del sindecano. La parte citoplásmica del sindecano tiene un dominio de unión a PDZ que se une al complejo sintenina-ALIX, y el complejo sintenina-ALIX forma posteriormente un exosoma (el dominio PDZ, por lo tanto, guiaría esencialmente al receptor hacia el exosoma).  
55  
60  
65

Al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende receptores, por ejemplo, de las siguientes familias de receptores: insulina, PDGF (SEQ ID NO: 15-16), FGF (SEQ ID NO: 36-39), EGF, NGF (SEQ ID NO: 32), VEGF, HGF, TRK, EPH, AXL, LTK, TIE, ROR, DDR, RET, KLG, RYK, MuSK, TGF Tipo I y Tipo II (SEQ ID NO: 33-35), activina y TNF, PTCH1 (SEQ ID NO: 44), interleuquinas (IL) 1, 6, 12, 17, 23 y otras (SEQ ID NO: 1-11), angiopoyetina, péptidos de presentación en fagos HER que se unen a ligandos para los receptores anteriores (y posiblemente también presentación en fago hacia los receptores para ocupar el espacio de unión a través del impedimento alostérico), receptores 7-TM, integrinas, selectinas (por ejemplo, selectinas E, P y L (SEQ ID NO: 19-21), ligandos de integrinas/selectinas, anticuerpo unidos a la membrana, receptores de células T, receptores de células NK, receptores tipo Toll, PAMP, etc.

Además, los receptores modificados genéticamente que se unen a varios ligandos tales como VEGF y angiopoyetina (DAAP) están de acuerdo con la presente invención, y además todas las familias de receptores y receptores específicos mencionados anteriormente están en línea con la presente invención. Además de acuerdo con la presente invención, el constructo polipeptídico unido a los exosomas de suministro terapéutico puede comprender más de un receptor señuelo del polipéptido terapéutico, y también más de un polipéptido transportador, para optimizar, por ejemplo, los efectos terapéuticos o el transporte del receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la membrana del exosoma de suministro (o su superficie).

El constructo polipeptídico de acuerdo con la presente invención puede formarse en consecuencia a partir de cualquier combinación de al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico y al menos un polipéptido transportador. Los ejemplos de realizaciones comprenden, por ejemplo, (i) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de TNF (por ejemplo TNFR1) combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63 (SEQ ID NO: 14), Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (ii) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de VEGF (por ejemplo VEGFR) combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (iii) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de FGF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina, o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (iv) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de EGF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (v) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de activina combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina, (vi) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de receptores de interleuquina (por ejemplo, IL6R (SEQ ID NO: 1) o IL12R beta 1 (SEQ ID NO: 4) o IL1R tipo 1 (SEQ ID NO: 3)) combinado con un polipéptido transportador seleccionado, por ejemplo, de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico).

En aún otra realización ventajosa de la presente invención, un polipéptido transportador adecuado (tal como CD63, Lamp2b, CD9, CD81, sinaptotagmina, o sindecano, etc.) se fusiona a PTCH1, creando un constructo polipeptídico capaz de secuestrar al erizo sónico (SHH), que es una importante molécula de señalización implicada en diversos cánceres. Los inventores han observado experimentalmente una disminución de la carga tumoral en ratones tratados con exosomas que comprenden diversos polipéptidos portadores acoplados a PTCH1 y a un dominio de unión a SHH específicamente seleccionado de PTCH1. Por ejemplo, en la configuración experimental reportada en la Figura 4, los exosomas que comprenden constructos polipeptídicos que comprenden CD63 o Lamp2b como el polipéptido transportador y PTCH1 como el receptor señuelo del polipéptido terapéutico mostraron una eficacia antitumoral similar como la de los constructos de sindecano-VEGFR mostrada en el gráfico en cuestión.

En realizaciones adicionales, el exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con la presente invención puede comprender además al menos una entidad de direccionamiento presente. Dicha entidad de direccionamiento está normalmente presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro, con el fin de permitir el direccionamiento de los exosomas a tejidos, tipos de células u órganos de interés, por ejemplo, para aumentar la concentración de exosomas de suministro localmente en el sitio donde la eficacia terapéutica debe ser lo más alta posible. La entidad de direccionamiento puede ser un péptido o un polipéptido (por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo), pero también puede ser una molécula pequeña (tal como una vitamina), un carbohidrato, un ácido nucleico (tal como un aptámero) o cualquier otro tipo de molécula que pueda conferir propiedades de direccionamiento a exosomas de suministro terapéutico.

Generalmente, la presente invención proporciona exosomas de suministro de acuerdo con la presente invención para uso en medicina, y más específicamente, la presente invención se refiere al uso en la profilaxis y/o alivio y/o tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados del grupo que comprende la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), deficiencia del antagonista del receptor de la interleuquina 1 (DIRA), endometriosis, hepatitis autoinmune, esclerodermia, miositis, accidente cerebrovascular, lesión aguda de la médula espinal, vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, infarto agudo de miocardio, ARDS, sepsis, meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad de injerto contra huésped, distrofia muscular de Duchenne y otras enfermedades musculares, enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ALS, caquexia inducida por cáncer, anorexia, diabetes mellitus tipo 2 y cánceres (por ejemplo, cánceres sensibles a EGF, VEGF, FGF). Algunos de los tipos de cáncer de relevancia para la presente invención comprenden, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de cerebelo o cerebral de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, tumor óseo, glioma del tallo encefálico, cáncer cerebral, tumor cerebral (astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral / glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico de las vías de la visión), cáncer de mama, adenomas / carcinoides bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide (infantil, gastrointestinal), carcinoma primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso / glioma maligno, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, tumor de células redondas pequeñas desmoplásicas, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo (melanoma intraocular, retinoblastoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales (extracraneales, extragonadales u ováricas), tumor trofoblástico gestacional, glioma (glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebral, glioma hipotalámico y del camino de la visión), carcinoide gástrico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (cáncer de células renales), cáncer de laringe, leucemias ((linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda), mieloide aguda (también llamada leucemia mielógena aguda), linfocítica crónica (también llamada leucemia linfocítica crónica), mielógena crónica (también llamada leucemia mieloide crónica), leucemia de células pilosas)), cáncer de cavidad labial y oral, liposarcoma, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón (células no pequeñas, células pequeñas), linfomas ((linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (una antigua clasificación de todos los linfomas excepto de Hodgkin), linfoma del sistema nervioso central primario)), meduloblastoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con oclusión primaria, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple / neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, enfermedades mielodisplásicas / mieloproliferativas, leucemia mielógena, leucemia mieloide crónica (aguda, crónica), mieloma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma / histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer de epitelio ovárico (tumor epitelial-estromal superficial), tumor de células germinales ováricas, tumor maligno potencial bajo de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de células de islotes pancreáticos, cáncer de paratiroides, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pineal, germinoma pineal, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, adenoma pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales (cáncer de riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma (tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino), síndrome de Sézary, cáncer de piel (no melanoma, melanoma), cáncer de intestino delgado, cáncer de células escamosas, de cuello de células escamosas, cáncer de estómago, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y/o tumor de Wilm (cáncer de riñón).

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden exosomas de suministro terapéutico de acuerdo con la presente invención, normalmente formuladas con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que comprende cualquier material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un relleno sólido o líquido, un diluyente, un excipiente, un vehículo, un disolvente o un material de encapsulación, que puede estar involucrado, por ejemplo, en la suspensión, mantenimiento de la actividad o porte o transporte de los exosomas de suministro terapéutico de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo (por ejemplo, desde la sangre a cualquier tejido y/u órgano y/o parte del cuerpo de interés).

La presente invención también se refiere a aplicaciones cosméticas de los exosomas de suministro. Por lo tanto, las realizaciones de la presente invención pueden hacer parte de productos para el cuidado de la piel tales como cremas, lociones, geles, emulsiones, ungüentos, pastas, polvos, linimentos, protectores solares, champús, etc., que comprenden los exosomas de suministro, para mejorar y/o aliviar los síntomas y problemas como la piel seca,

arrugas, pliegues, crestas y/o pliegues de la piel. Los exosomas de suministro pueden exhibir efectos beneficiosos sin que esté presente el constructo polipeptídico, pero la presencia de un constructo polipeptídico adecuado puede potenciar adicionalmente la eficacia cosmética. En una realización, los exosomas de suministro de acuerdo con la presente invención pueden comprender una toxina botulínica (por ejemplo, Botox, por ejemplo, los tipos A-G de toxina botulínica) como receptor señuelo del polipéptido terapéutico (las toxinas botulínicas no sólo se pueden usar para aplicaciones cosméticas, sino también podrían ser aplicada, por ejemplo, para el tratamiento de dolores de cabeza por migraña y distonía). En una realización preferida, los exosomas de una célula adecuada productora de exosomas están comprendidos en una crema, loción o gel cosmético para uso en el tratamiento (que normalmente es para fines cosméticos) de arrugas, líneas, pliegues, crestas y/o arrugas de la piel.

Los exosomas de acuerdo con la presente invención comprenden un constructo polipeptídico terapéutico.

Los exosomas que comprenden un constructo polipeptídico terapéutico pueden mediar efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y proliferativos celulares que pueden mejorar la cicatrización de heridas y la regeneración de la piel. Los experimentos llevados a cabo utilizando (i) exosomas sin ningún constructo polipeptídico terapéutico y (ii) exosomas que comprenden un constructo polipeptídico terapéutico VEGFR1 (con CD63 o Lamp2b como polipéptido transportador) demuestran que ambas estrategias muestran una gran potencia cosmética para aliviar, por ejemplo, telangiectasias (pequeños vasos sanguíneos dilatados localizados cerca de la piel). También se demostró que los exosomas desprovistos de polipéptidos terapéuticos alivian problemas cosméticos tales como piel seca, arrugas, erupciones cutáneas, etc., y adicionalmente exosomas que comprenden, por ejemplo, polipéptidos terapéuticos que contienen TNFR son altamente potentes en el tratamiento de erupciones, descamación y potencialmente psoriasis y problemas relacionados con la psoriasis.

En realizaciones adicionales, los exosomas de suministro de acuerdo con la presente invención pueden comprender receptores señuelo de polipéptidos terapéuticos tales como colágeno, lamininas (por ejemplo, lamininas 111, 211, 511 y/o 521) y/o péptidos que penetran en la célula (CPP).

Opcionalmente, se pueden incluir glicosaminoglicanos (GAG) y/u otros tipos de carbohidratos en los exosomas de suministro, para aumentar adicionalmente los efectos relacionados con el mantenimiento de la integridad estructural de la piel.

En un aspecto de acuerdo con la presente invención, el constructo polipeptídico puede comprender un constructo polipeptídico que comprende prácticamente cualquier receptor señuelo del polipéptido terapéutico que se puede unir a un ligando circulante fusionado a prácticamente cualquier polipéptido transportador.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son naturalmente adecuadas para su uso en medicina, y específicamente en la profilaxis y/o alivio y/o tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados del grupo que comprende enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), deficiencia del antagonista del receptor de la interleuquina 1 (DIRA), endometriosis, hepatitis autoinmune, esclerodermia y miositis, accidente cerebrovascular, lesión aguda de la médula espinal, vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, infarto agudo de miocardio, ARDS, sepsis, meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad de injerto contra huésped, distrofia muscular de Duchenne y otras enfermedades musculares, caquexia inducida por cáncer, anorexia, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer (por ejemplo, cánceres sensibles al EGF, VEGF, FGF).

Los exosomas de suministro terapéutico de acuerdo con la presente invención se pueden administrar a un sujeto humano o animal a través de varias rutas diferentes, por ejemplo administración auricular (ótica), bucal, conjuntival, cutánea, dental, electro-osmosis, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, extraamniótica, extracorpórea, hemodiálisis, infiltración, intersticial, intraabdominal, intraamniótico, intraarterial, intraarticular, intrabiliar, intrabronquial, intrabursal, intracardiaca, intracartilaginosa, intracaudal, intracavernosa, intracavitaria, intracerebral, intracisternal, intracorneal, intracoronaria, intracoronaria, cavernosa intracorpórea, intradérmica, intradiscal, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intrabiliar, intralesional, intraluminal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraocular, intraovárica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratendinoso, intratesticular, intratecal, intratorácica, intratubular, intratumoral, intratimpánica, intrauterina, intravascular, intravenosa, intravenosa en bolo, intravenosa por goteo, intraventricular, intravesical, intravítrea, iontoforesis, irrigación, laríngea, nasal, nasogástrica, técnica de vendaje oclusivo, oftálmica, oral, orofaríngea, otra, parenteral, percutánea, periarticular, peridural, perineural, periodontal, rectal, respiratoria (inhalación), retrobulbar, tejido blando, subaracnoideo, subconjuntival, subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, administración transmucosal, transplacentaria, transtraqueal, transtimpánica, uretral, ureteral y/o vaginal, y/o cualquier combinación de las rutas de administración anteriores.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para producir un exosoma de suministro terapéutico, que comprende las etapas de (i) proporcionar al menos un constructo polinucleotídico que codifica al menos un constructo polipeptídico, donde el constructo polipeptídico comprende al menos una polipéptido

transportador fusionado a al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico que se une a un ligando circulante, (ii) introducir dicho al menos un constructo polinucleotídico en una célula capaz de producir exosomas de suministro adecuados (mediante la traducción del constructo polinucleotídico en el constructo polipeptídico correspondiente), y (iii) recoger al menos un exosoma de suministro producido por la célula de la etapa (ii). El método puede comprender además una etapa de purificación, en la que el exosoma de suministro terapéutico se purifica mediante un procedimiento seleccionado del grupo que comprende cromatografía líquida (LC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), filtración por centrifugación, filtración de flujo tangencial, centrifugación, inmunoprecipitación, etc., o cualquier combinación de los mismos.

Los inventores se han dado cuenta sorprendentemente de que la aplicación de una combinación secuencial de filtración (preferiblemente ultrafiltración (UF)) y cromatografía líquida de exclusión por tamaño (LC) da como resultado una purificación optimizada, que a su vez conduce a una eficacia terapéutica superior. Además, en comparación con la ultracentrifugación (UC), que se emplea rutinariamente para purificar exosomas, la cromatografía líquida de ultrafiltración secuencial (UF-LC) es considerablemente más rápida y posible para aumentar los volúmenes de fabricación, lo que es un inconveniente importante de la metodología UC actual. Sin embargo, como se describirá con mayor detalle a continuación, la implicación más ventajosa del uso de UF-LC en lugar de UC es el hecho de que los exosomas (y otras vesículas extracelulares a las que se aplica UF-LC) conservan sus propiedades biofísicas y biológicas, lo que da como resultado una menor acumulación en el tejido pulmonar tras la administración *in vivo* y, por lo tanto, mejora la eficacia terapéutica.

De acuerdo con el análisis por microscopía electrónica (EM), las vesículas de ambas preparaciones de UF y UC presentaban una morfología redondeada o en forma de copa. En la mayoría de los casos, el diámetro de la vesícula se midió en alrededor de 100 nm, y esto estaba de acuerdo con los resultados obtenidos a través del análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA). Sin embargo, es de notar que una fracción de vesículas en la muestra de UC se distorsionó claramente (se rompió o fusionó para formar vesículas un poco más grandes) y tales vesículas no se observaron en muestras de UF. Por lo tanto, estos resultados indican que la metodología UC tuvo un impacto negativo sobre la integridad vesicular.

Para verificar la presencia de agregados de vesículas en muestras de UC, los inventores examinaron a continuación los exosomas marcados con CD63-EGFP HEK293T directamente mediante microscopía de fluorescencia. De forma similar a los resultados de FCS, solo las muestras de UC mostraron agregados grandes visibles en el canal de fluorescencia, que no se observaron con las muestras de UF. Esto se corroboró usando los exomas marcados con colorante fluorescente DiOC6. Por lo tanto, el método de aislamiento de UF da como resultado la conservación de las propiedades biofísicas inherentes de las vesículas en comparación con la UC, lo que da como resultado la fusión / agregación y ruptura de las vesículas.

Los experimentos de UF de acuerdo con la presente invención se realizaron principalmente usando filtros con un corte de peso molecular de 100 kDa, 250 kDa y/o 500 kDa, o cualquier combinación secuencial de los mismos. En realizaciones preferidas, es preferible un corte de 100 kDa, pero dado el número de biomoléculas con mayor peso molecular, es posible que los componentes secretados por células/medio distintos de los exosomas estén atrapados en los filtros y el protocolo de UF se refinó adicionalmente usando cromatografía líquida de exclusión por tamaño altamente no convencional. Se cargaron muestras de UF entre otras en una columna de LC de exclusión por tamaño Sephacryl S-300 o Sephacryl S-500 en la que se recogieron dos fracciones distintas con base en la absorbancia de la celda de flujo de UV a 280 nm. NTA reveló que el 98% de las partículas se recuperaron en la fracción 1, donde el tamaño de partícula modal era consistente en las tres réplicas de UF-LC. La tinción de proteína total posterior en SDS-PAGE confirmó que muchas de las proteínas contaminantes originalmente observadas en la muestra de UF se eluyeron en la fracción 2 mientras que la fracción 1 no tenía ningún nivel detectable de proteína. Mediante el uso de transferencia Western (WB), los marcadores exosomales tales como Alix y CD9 solo se detectaron en la fracción 1 y no en la fracción 2, lo que indica que la fracción 1 contenía exosomas puros. Además, la velocidad de recuperación de vesículas después del fraccionamiento por LC fue de 70 +/- 19%, por lo tanto, la LC no obstaculizó la ganancia en rendimiento de partículas conseguida por UF sola. WB corroboró estos datos, ya que los marcadores exosomales se expresaban más fuertemente en la fracción 1 de LC en comparación con las muestras purificadas por UC. Además, la proporción de proteína por vesícula fue mucho menor para UF-LC en comparación con las muestras de UC. EM también se realizó en la fracción 1 y 2, donde las vesículas intactas en forma de copa se detectaron solo en la fracción 1, mientras que los agregados proteicos se observaron en la fracción 2. Además, cuando los exosomas marcados con CD63-EGFP HEK293T purificados con UF-LC se visualizaron por microscopía fluorescente, las vesículas positivas para EGFP parecieron similares a las vesículas purificadas por UF, lo que indica que LC no afectó las propiedades biofísicas de las vesículas. Por lo tanto, los inventores han descubierto que el uso de un método de dos etapas que combina UF con LC posterior sorprendentemente permite un aislamiento altamente eficaz de altos rendimientos de exosomas biofísicamente intactos libres de contaminación proteica. El campo de los exosomas se basa actualmente completamente en la efectividad percibida del método de UC, que los presentes inventores han demostrado ser muy poco confiable.

El método de purificación por UF-LC de la presente invención y el método de UC convencional aislaron vesículas con contenidos proteicos similares, como se evidencia por el buen solapamiento proteómico entre los dos métodos.

Sin embargo, de manera importante, el método por UF-LC da como resultado una purificación de alto rendimiento de vesículas desprovistas de contaminación no exosomal.

A pesar de perfiles proteómicos similares de exosomas aislados mediante el método de UF-LC de la presente invención y métodos de UC convencionales, los inventores plantearon la hipótesis de que las diferencias claras en la integridad del exosoma entre los métodos de purificación (agregación de vesículas y fusión después de la purificación por UC) podrían influir sus propiedades biológicas *in vivo*. Dado que está bien establecido que las partículas agregadas típicamente muestran acumulación pulmonar después de la inyección intravenosa (IV), los inventores especularon que los exosomas purificados por UC podrían distribuirse preferentemente a los tejidos pulmonares en comparación con las vesículas purificadas por UF-LC. Para investigar esto, se inyectó la misma cantidad de exosomas marcados con colorante fluorescente del cercano infrarrojo (DiR) (con base en cálculos de NTA) a través de la vena de la cola en ratones Balb/c adultos y se analizó la biodistribución utilizando imágenes IVIS 24 h después de la inyección. Como se postuló, los exosomas purificados por UC mostraron una señal 4,6 veces ( $p < 0,0001$ ) más fuerte en los pulmones en comparación con las vesículas purificadas por UF-LC. La señal del hígado fue como se esperaba más alta en el grupo de UF-LC ( $p < 0,0001$ ), ya que la fluorescencia total inyectada solo difería en un 6%. Por lo tanto, las vesículas aisladas usando los métodos de UF-LC altamente ventajosos de la presente invención están biofísicamente intactas, no se acumulan preferentemente en el pulmón y, por lo tanto, son más adecuadas para aplicaciones terapéuticas *in vivo*.

Como puede apreciarse a partir de la descripción anterior, el método de UF-LC es generalmente aplicable a la purificación de cualquier tipo de vesículas (tales como exosomas, liposomas, etc.) y puede comprender exponer cualquier tipo de preparación adecuada de vesículas que necesite ser purificada con UF-LC. Sin embargo, la presente invención se refiere a la obtención de exosomas a partir de una fuente adecuada (por ejemplo exosomas producidos por los métodos de la presente invención, que pueden comprender opcionalmente constructos polipeptídicos que a su vez comprenden polipéptidos transportadores y receptores señuelo terapéuticos), exponiendo los exosomas (que están normalmente presentes en un medio que también comprende varios otros componentes tales como proteínas y péptidos) a una etapa de ultrafiltración seguida de una etapa de cromatografía líquida de exclusión por tamaños (LC).

Además, en una realización preferida, la presente invención se refiere a un método para producir un exosoma de suministro terapéutico, que comprende las etapas de (i) proporcionar al menos un constructo polinucleotídico que codifica al menos un constructo polipeptídico, en el que el constructo polipeptídico comprende al menos un polipéptido transportador fusionado con al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico que se une a un ligando circulante, (ii) introducir al menos dicho constructo polinucleotídico en una célula capaz de producir exosomas de suministro adecuados (mediante la traducción del constructo polinucleotídico en el constructo polipeptídico correspondiente), y, (iii) purificar los exosomas de suministro de la etapa (ii) usando ultrafiltración (UF) seguido de cromatografía líquida de exclusión por tamaño (LC). Los exosomas de suministro obtenidos usando dicha metodología pueden, por lo tanto, exhibir una estabilidad biofísica significativamente mejorada y propiedades biológicas que los exosomas obtenidos a través de la metodología de UC convencional. En una realización adicional, se puede usar al menos un filtro para la etapa de UF, y el o los filtros pueden tener el mismo o diferente corte, por ejemplo, inicialmente se podría realizar una primera etapa con un corte de 100 kDa y en una segunda etapa un filtro con un corte de 200 kDa. Naturalmente, el filtro puede seleccionarse para tener un corte apropiado, por ejemplo, de 100 kDa, 200 kDa, 500 kDa, etc. Además, en realizaciones adicionales, la columna utilizada para la etapa de LC puede tener esencialmente cualquier tamaño de poro adecuado. S-300, S-500 y S-1000 de una columna de Sephacryl funcionó igualmente bien, produciendo consistentemente dos picos bien definidos, siendo uno de dichos picos la fracción que contenía las vesículas.

En una realización adicional de la presente invención, la producción de exosomas puede aumentarse incluyendo inhibidores de autofagia en el medio de cultivo celular cuando se cultivan las células productoras de exosomas. Como se muestra en la Figura 8, el tratamiento de las células con inhibidores de autofagia dio como resultado un sorprendente aumento del rendimiento exosomal. Se pueden usar diversas sustancias para inhibir las diferentes etapas de la vía de autofagia, por ejemplo, que incluyen, pero no se limitan a Bafilomicina A y cloroquina (que inhibe la fusión del autofagosoma con el lisosoma) y/o 3-metiladenina (que es un inhibidor de PI3K que dificulta la formación de etapas previas del autofagosoma). Por lo tanto, la presente invención se refiere además al uso de inhibidores de autofagia para aumentar el rendimiento del exosoma en cultivo celular. Las sustancias inhibitorias de la autofagia de acuerdo con la presente invención pueden incluir inhibidores de beclina 1, inhibidores de PI3K (por ejemplo, 3-metiladenina) e inhibidores de la fusión entre autofagosoma y lisosoma (por ejemplo, Bafilomicina A y cloroquina). Por lo tanto, en un aspecto general, la presente invención se refiere a aumentar el rendimiento de exosomas tratando la célula o células que producen exosomas con al menos un inhibidor de la autofagia.

Un método para producir un exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con la presente invención puede comprender las etapas de (i) proporcionar al menos un constructo polinucleotídico que codifica al menos un constructo polipeptídico, (ii) introducir al menos dicho constructo polinucleotídico en una célula capaz de producir exosomas que comprenden el constructo polipeptídico traducido a partir del constructo polinucleotídico, (iii) cultivar dichas células en presencia de al menos un inhibidor de la autofagia, (iv) purificar los exosomas suministrados obtenidos de dichas células usando la purificación por UF-LC.

El método para producir un exosoma de suministro terapéutico puede comprender alternativamente las etapas de (i) proporcionar (a) al menos un constructo polinucleotídico que codifica al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico, y (b) al menos un constructo polinucleotídico que codifica al menos un polipéptido transportador, (ii) la introducción de al menos un constructo polinucleotídico (a) y al menos un constructo polinucleotídico (b) en una célula capaz de producir exosomas de suministro, y (iii) recoger al menos una exosoma de suministro producido por la célula de la etapa (ii). Cuando se emplea este método, al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico y al menos un polipéptido transportador pueden formar un único constructo polipeptídico mediante la formación, por ejemplo, de un puente disulfuro entre el polipéptido transportador y el receptor señuelo del polipéptido terapéutico, o mediante la formación de una interacción biotina-estreptavidina, o a través de la formación de cualquier otro tipo de enlace químico, incluyendo la formación de un complejo de sindecano-sinténina-ALIX.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un constructo polipeptídico que comprende al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico que se une a una molécula objetivo, fusionado a al menos un polipéptido transportador. Dicho constructo polipeptídico puede en realizaciones ejemplares comprender, por ejemplo, (i) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de TNF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina (o cualquier derivado o análogo del mismo), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (ii) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia del VEGF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina (o cualquier derivado o análogo del mismo), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (iii) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia del FGF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina (o cualquier derivado o análogo del mismo), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (iv) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia del EGF combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina (o cualquier derivado o análogo del mismo), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico), (v) al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico de la familia de activina combinado con un polipéptido transportador seleccionado de CD63, Lamp2b, sindecano, sinaptotagmina (o cualquier derivado o análogo del mismo), o cualquier otro polipéptido transportador adecuado capaz de transportar al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico a la superficie (o esencialmente cualquier ubicación adecuada en un exosoma de suministro terapéutico).

Además, la presente invención puede referirse en aspectos adicionales a un constructo polinucleotídico que codifica al menos un polipéptido terapéutico de acuerdo con la presente invención, y, en un aspecto adicional, una célula que comprende al menos un constructo polinucleotídico y/o al menos un constructo polipeptídico. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un exosoma de suministro terapéutico obtenible mediante los métodos de acuerdo con la presente invención. Las células que pueden utilizarse para los fines de la presente invención comprenden, por ejemplo, células mesenquimales, células madre adultas (por ejemplo, mioblastos), células madre pluripotentes inducidas (iPS), células madre de sangre de cordón umbilical, células madre embrionarias y/o células madre amnióticas, células derivadas de sangre (por ejemplo, células B, macrófagos, células DC, células T, células NK, plaquetas, etc.), células eucariotas inmortalizadas o líneas celulares (por ejemplo, células de neuroblastoma NSC34, N2a y SHSY5Y, HEK células, células madre neuronales C17.2, células neuroendoteliales bEND3, células HeLa, células U2OS, etc.), o cualquier combinación de estas fuentes de células.

Los inventores se han dado cuenta inesperadamente de que el proteoma de las vesículas extracelulares que pueden obtenerse de las células expuestas a condiciones de cultivo inductoras de estrés (tales como falta de suero y privación de oxígeno) se mejora en términos de GO positivos en comparación con el proteoma de vesículas extracelulares de células cultivadas bajo condiciones de control normales. Se analizaron vesículas extracelulares (tales como exosomas) de células expuestas a falta de suero y/o privación de oxígeno (es decir, suministro reducido de oxígeno) con LC / MS / MS del estado de la técnica (proteómica) para examinar los cambios en el proteoma en las diferentes condiciones de cultivo producidas. Sorprendentemente, las condiciones inductoras de estrés enriquecieron las proteínas antiapoptóticas y metabólicamente activas en mayor medida que las condiciones de cultivo normales según los términos de GO (figura 10) (términos de GO: traducción, procesos metabólicos, glucólisis y proteínas ribosómicas). Por lo tanto, la falta de suero y/o la privación de oxígeno enriquecen las proteínas para la supervivencia y los procesos metabólicos en los exosomas, lo que sería un beneficio para fines regenerativos. Los términos de GO se normalizaron para el proteoma de los exosomas de una célula de control de referencia y el enriquecimiento se expresó como el número de veces que aumentó sobre el valor esperado de la célula de referencia. Por tanto, en un aspecto adicional aplicable en general, la presente invención se refiere al uso de condiciones inductoras de estrés para enriquecer el proteoma de un exosoma para proteínas metabólicamente activas y/o proteínas antiapoptóticas, es decir, términos de GO positivos tales como traducción, procesos

metabólicos, glucólisis y/o proteínas ribosómicas. En una realización adicional, el método para obtener exosomas de suministro de acuerdo con la presente invención puede comprender una etapa en la que las células a partir de las cuales se obtienen los exosomas están expuestas a condiciones inductoras de estrés (por ejemplo, pero sin limitación, privación de oxígeno y/o falta de suero), con el fin de inducir el enriquecimiento de proteínas metabólicamente activas y/o proteínas antiapoptóticas para potenciar los efectos regeneradores de los exosomas. Cuando se comparan vesículas de control (sin ningún polipéptido terapéutico) cultivadas bajo condiciones de inducción de estrés con vesículas de control (sin ningún polipéptido terapéutico) cultivadas en condiciones normales, las vesículas extracelulares expuestas al estrés generan un efecto terapéutico claramente mejorado en varios modelos inflamatorios, lo que indica que las capacidades regenerativas de las vesículas extracelulares (notablemente exosomas) se han incrementado debido a las condiciones de cultivo que inducen estrés.

Un aspecto particularmente ventajoso de la presente invención se refiere a exponer células a partir de las cuales se deben obtener exosomas a una combinación tanto de inhibidores de autofagia como a condiciones inductoras de estrés, con el fin de (1) aumentar el rendimiento de exosomas y (2) aumentar la capacidad regenerativa de los exosomas así producidos. Los exosomas obtenidos a través de este enfoque combinatorio se pueden purificar usando el protocolo de UF-LC ventajoso de la presente invención, para garantizar verdaderamente que se optimiza la eficacia terapéutica de los exosomas.

Además, la presente invención se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de exosomas de suministro terapéutico a un sujeto que lo necesita, en donde el método está dirigido a mejorar, aliviar y/o prevenir enfermedades tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), deficiencia del antagonista del receptor de la interleuquina 1 (DIRA), endometriosis, hepatitis autoinmune, esclerodermia, miositis, accidente cerebrovascular, lesión aguda de la médula espinal, vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, infarto agudo de miocardio, ARDS, sepsis, meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad de injerto contra huésped, distrofia muscular de Duchenne y otras enfermedades musculares, enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, caquexia inducida por cáncer, anorexia, diabetes mellitus tipo 2 y cánceres (por ejemplo, cánceres sensibles al EGF, VEGF, FGF). Algunos de los tipos de cáncer de relevancia para la presente invención comprenden, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de cerebelo o cerebral de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, tumor óseo, glioma del tallo encefálico, cáncer cerebral, tumor cerebral (astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral / glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico de las vías de la visión), cáncer de mama, adenomas / carcinoides bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide (infantil, gastrointestinal), carcinoma primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso / glioma maligno, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, tumor de células redondas pequeñas desmoplásicas, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo (melanoma intraocular, retinoblastoma), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales (extracraneales, extragonadales u ováricas), tumor trofoblástico gestacional, glioma (glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebral, glioma hipotalámico y del camino de la visión), carcinoide gástrico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (cáncer de células renales), cáncer de laringe, leucemias ((linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda), mieloide aguda (también llamada leucemia mielógena aguda), linfocítica crónica (también llamada leucemia linfocítica crónica), mielógena crónica (también llamada leucemia mielógena crónica), leucemia de células pilosas)), cáncer de cavidad labial y oral, liposarcoma, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón (células no pequeñas, células pequeñas), linfomas ((linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (una antigua clasificación de todos los linfomas excepto de Hodgkin), linfoma del sistema nervioso central primario)), meduloblastoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con oclusión primaria, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple / neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, enfermedades mielodisplásicas / mieloproliferativas, leucemia mielógena, leucemia mielógena crónica (aguda, crónica), mieloma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma / histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer de epitelio ovárico (tumor epitelial-estromal superficial), tumor de células germinales ováricas, tumor maligno potencial bajo de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de células de islotes pancreáticos, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pineal, germinoma pineal, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, adenoma pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales (cáncer de riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma (tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino), síndrome de Sézary, cáncer de piel (no melanoma, melanoma), cáncer de intestino delgado, cáncer de células escamosas, de

cuello de células escamosas, cáncer de estómago, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y/o tumor de Wilm (cáncer de riñón).

A diferencia de muchas otras terapias, los exosomas y otras vesículas extracelulares tienen el potencial de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Los exosomas de suministro terapéutico que comprenden receptores señuelo incompetentes para señalización, por ejemplo, para IL6, IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  pueden modular por lo tanto los diversos trastornos del sistema nervioso central (SNC) y específicamente varias formas de neuroinflamación. La neuroinflamación es la inflamación del sistema nervioso, incluido el sistema nervioso central (SNC). La neuroinflamación puede ser aguda, por ejemplo, infección o eventos traumáticos, o crónica, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas (incluida la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple (EM)). En el SNC, las células gliales, que incluyen microglia y astrocitos, tienen un papel importante en la inmunidad innata. Estas células, entre otros tipos de células en el cerebro, pueden producir citoquinas y quimioquinas que actúan como neuromoduladores. Las citoquinas más comunes en la neuroinflamación del SNC incluyen IL6, IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . La producción de estas citoquinas proinflamatorias puede causar neurotoxicidad y puede comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

En un modelo in vivo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), los ratones tratados con exosomas de suministro terapéutico que comprenden diversos receptores señuelo del polipéptido terapéutico (como se describió anteriormente) mostraron un fenotipo de enfermedad notablemente mejorado, como se ilustra en la Figura 9. Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la administración de cualquier receptor adecuado (por ejemplo, IL-6R, TNFR1, IL-1 $\beta$ R, y/o cualquier combinación de los mismos) al SNC, para tratar esencialmente cualquier neuroinflamación.

Además, la presente invención se refiere adicionalmente a reactivos, kits, medios celulares y procesos de cultivo celular. Por ejemplo, los procesos de cultivo celular que utilizan los métodos para producir los exosomas de suministro terapéutico de la presente invención pueden emplearse en una variedad de líneas celulares adecuadas productoras de exosomas, tales como células mesenquimales, células madre adultas (por ejemplo, mioblastos), células madre pluripotentes inducidas (iPS), células madre del cordón umbilical, células madre embrionarias y/o células madre amnióticas, células derivadas de la sangre (por ejemplo, células B, macrófagos, células DC, células T, células NK, plaquetas, etc.), líneas celulares o células eucariotas inmortalizadas (por ejemplo, células de neuroblastoma NSC34, N2a y SHSY5Y, células HEK, células madre neuronales C17.2, células neuroendoteliales bEND3, células HeLa, células U2OS, etc.), o cualquier combinación de estas fuentes de células. En realizaciones adicionales, la presente invención se refiere al medio de cultivo celular, a cualquier reactivo adecuado para uso *in vitro*, y/o a un kit de partes que comprende los exosomas de suministro terapéutico. Los kits particularmente ventajosos pueden comprender, opcionalmente en contenedores separados, un medio celular para cultivar células productoras de exosomas e inhibidores de la autofagia, para aumentar el rendimiento de producción de exosomas. Los medios de cultivo celular de acuerdo con la presente invención se pueden adaptar para que contengan muy poco o nada de suero con el fin de garantizar que los exosomas producidos por las células expresen cantidades mayores de proteínas metabólicamente activas y antiapoptóticas, para aumentar su capacidad regenerativa inherente. Por ejemplo, en una realización preferida, la presente invención se refiere a un kit que comprende (i) medios de cultivo para cultivo celular en condiciones de falta de suero para potenciar los efectos regeneradores de los exosomas producidos, (ii) inhibidores de la autofagia tales como cloroquina, bafilomicina A, y/o 3-metiladenina, o cualquier combinación de los mismos para aumentar el rendimiento de producción de los exosomas, y células adecuadas para la producción de exosomas.

Debe entenderse que los aspectos que sirven como ejemplo, realizaciones y alternativas y variantes descritos anteriormente pueden modificarse sin apartarse del alcance de la invención, entre otros con respecto a los constituyentes y componentes descritos aplicados (por ejemplo, los receptores señuelo de polipéptidos terapéuticos, y los polipéptidos transportadores, etc.), materiales (por ejemplo, tipos de células, etc.) y parámetros del método (por ejemplo, técnicas de purificación, enfoques de conjugación, etc.). La invención se ejemplificará adicionalmente con los ejemplos adjuntos, que naturalmente también se pueden modificar sin apartarse del alcance de la invención.

#### Ejemplos

##### Producción de vesículas de suministro basadas en células

Un tipo de célula que produce una vesícula de suministro terapéutico adecuado, tal como un exosoma, una microvesícula o cualquier otro tipo de estructura derivada de células, se coloca en una placa / siembra con una densidad apropiada en un medio celular. En el caso de la producción de exosomas, un tipo de célula productora de exosomas se coloca en una placa / siembra con una densidad apropiada en un medio celular. El medio celular se elimina después de 24 horas y la placa se lava con PBS 3 veces. Se añade un nuevo medio fresco sin exosomas o un medio libre de suero. Los exosomas se purifican a partir de los medios acondicionados. El tiempo de incubación

antes de que los medios se tomen de las células usualmente varía de 48-72 horas dependiendo del tipo de célula, pero puede aumentar o disminuir bajo ciertas circunstancias.

5 El medio en el que se cultivan las células está siempre sin exosomas y micropartículas foráneas mediante ultracentrifugación a 110.000 g durante la noche antes de la incubación con las células. Alternativamente, se aplica en su lugar un medio sin suero, tal como OptiMEM o DMEM.

10 El medio acondicionado puede purificarse con diferentes técnicas; ultrafiltración con LC secuencial o purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución, ultracentrifugación o kits comercialmente disponibles. Antes de la ultrafiltración o ultracentrifugación, el medio acondicionado se limpia de células y desechos celulares mediante centrifugación del medio a 300 g durante 5 minutos. El sobrenadante se centrifuga posteriormente a 1.500 g durante 15 minutos y se pasa a través de un filtro de 0,2 micrómetros. El medio acondicionado se limpia así de vesículas y agregados de más de 200 nanómetros de tamaño. La filtración a través de 0,2 micrómetros se puede intercambiar con una centrifugación a 15.000 g durante 30 minutos.

15 Mediante ultrafiltración o flujo tangencial, se concentra el medio acondicionado. El límite de MWCO es en ambos métodos usados de 100 kDa. El medio concentrado se purifica adicionalmente mediante LC o HPLC, usando una columna adecuada, tal como Sephacryl S-300. La primera fracción de LC / HPLC contiene los exosomas.

20 Mediante ultracentrifugación, el medio acondicionado se centrifuga a 110.000 g durante 70 minutos, se descarta el sobrenadante y el sedimento se resuspende en PBS y se centrifuga una vez más a 110.000 g durante 70 minutos. El sobrenadante se descarta y el sedimento se resuspende en PBS. Para purificar aún más los exosomas, la segunda etapa del proceso de purificación se puede realizar con una almohadilla de sacarosa al 30%. La almohadilla atrapa a los exosomas. Los exosomas se eluyen de la almohadilla de sacarosa mediante otra etapa de centrifugación en PBS a 110.000 g durante 70 minutos y luego el sedimento se resuspende en PBS.

30 La muestra del exosoma se puede analizar con una transferencia western, ELISA, NTA y microscopía electrónica. La cantidad de receptores señuelo en cada muestra se puede determinar por ELISA hasta un polipéptido de interés. La dosis administrada se calcula luego como la cantidad de polipéptido administrada a partir de la concentración obtenida del ELISA.

#### Producción de vesículas artificiales

35 También se pueden utilizar liposomas, estructuras de tipo lipídico, lipidoides y otros tipos de vesículas de suministro basadas en lípidos producidas artificialmente. Estas vesículas pueden producirse por técnicas conocidas en el arte y el constructo polipeptídico que comprende el polipéptido transportador y el receptor señuelo del polipéptido terapéutico pueden cargarse en las vesículas usando tecnología estándar, por ejemplo, marcación con lípidos, etc.

#### Validación del protocolo de purificación con UF-LC

40

#### Cultivo de células

45 Se cultivaron NSC-34, una fusión de células de médula espinal de ratón embrionarias enriquecidas con neuronas motoras con neuroblastoma de ratón, N2a, una línea celular de neuroblastoma de ratón, B16F10, una línea celular de melanoma de ratón y células de riñón embrionario humano (HEK293T) a 37°C con un 5% de CO<sub>2</sub> en medio completo compuesto por medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen), complementado con suero bovino fetal al 10% (FBS, Cellgro), y penicilina/estreptomicina (pen/estrep, 5.000 µg/mL, Cellgro). Para el aislamiento de exosomas, los medios se cambiaron 24 h después de la siembra por medio previamente centrifugado u OptiMEM. El medio previamente centrifugado es DMEM complementado con FBS al 10% que se había centrifugado previamente a 120.000 g durante 70 minutos antes de elaborar el medio desprovisto de vesículas. Tanto OptiMEM como el medio previamente centrifugado fueron complementados con pen/estrep. El medio acondicionado se recogió luego para el aislamiento del exosoma 48 h después de la incubación. Para experimentos a gran escala, los medios acondicionados recogidos de múltiples matraces se combinaron antes del aislamiento de los exosomas.

#### 55 Transfección de células HEK293T

60 Se sembraron 6 millones de células un día antes de la transfección en una placa de cultivo de 15 cm con medio completo DMEM. La transfección del plásmido CD63-EGFP se realizó usando polietilenimina (PEI) a una relación de pADN:PEI de 1:4. Brevemente, se diluyeron 25 µg de plásmido y 100 µg de PEI en 500 µL de OptiMEM en tubos separados. Después de 5 min de incubación a temperatura ambiente (TA), las soluciones de pADN y PEI se combinaron y se incubaron durante 30 minutos más a temperatura ambiente para formar los complejos de DNA/PEI. Los complejos se añadieron gota a gota a las células. Después de 4 h, se eliminó el medio de cultivo celular que contenía los complejos; las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato (PBS) y se añadió a las células OptiMEM fresco, complementado con antibióticos P/S. Después de 48 h de incubación, el medio acondicionado se recogió para el aislamiento del exosoma.

65

#### Ultracentrifugación (UC) para aislamiento de exosomas

El aislamiento de exosomas por UC se realizó como se describe a continuación. Brevemente, el protocolo 1 implica dos centrifugaciones a baja velocidad, 300 g durante 5 minutos seguidos de 1.200 g durante 10 minutos para eliminar los residuos celulares y las partículas más grandes. El sobrenadante se filtró posteriormente a través de un filtro de jeringa de 0,22  $\mu\text{m}$  antes de la etapa final de ultracentrifugación a 120.000 g durante 70 minutos. El protocolo 2 sigue el del protocolo 1 pero incluye un lavado de PBS adicional a 120.000 g durante 70 minutos. Brevemente, el medio acondicionado se sometió a una centrifugación inicial a baja velocidad a 300 g durante 5 minutos, seguido de una centrifugación a 10.000 g durante 30 minutos. El sobrenadante se ultracentrifugó luego a 120.000 g durante 70 minutos. El protocolo 4 es similar al protocolo 1 pero carece de la etapa de filtración con jeringa de 0,22  $\mu\text{m}$ .

#### Ultrafiltración (UF) para el aislamiento de exosomas

El protocolo de UF implica las mismas centrifugaciones iniciales a baja velocidad que las del protocolo de UC. En lugar de una ultracentrifugación a alta velocidad en la etapa final, los sobrenadantes del cultivo celular se centrifugaron en un filtro de centrifugación Amicon Ultra-15 de corte de 100 kDa (Millipore) mientras que los perfundidos placentarios se centrifugaron en un filtro de corte de 300 kDa (Vivaspin, Sartorius Stedim) a 3.500 g durante 15 min. A continuación, se agregó PBS a los filtros y se centrifugó para lavar las muestras.

#### Fraccionamiento por cromatografía líquida de muestras de UF (UF-LC) de cultivo celular

Las muestras de UF, preparadas como se describió anteriormente, se cargaron en una columna HiPrep 16/60 Sephacryl S-300 HR para muestras recogidas del medio condicionado OptiMEM y una columna 26/60 S-500 HR para muestras recogidas de un medio acondicionado previamente centrifugado (GE Healthcare), conectado a un ÄKTA prime (GE Healthcare) equipado con una celda de flujo de UV. Cada fracción individual se recogió de acuerdo con la absorbancia de UV. Las fracciones recogidas se concentraron a continuación usando un filtro de centrifuga Amicon Ultra-15 con corte de 30 kDa (Millipore) hasta 300-400  $\mu\text{L}$  y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta análisis adicionales.

#### Fracción de cromatografía líquida de muestras de UF (UF-LC) a partir de perfusiones placentarias

Se cargó 1 mL de la muestra STBM de UF en una columna XK16/70 Sephacryl S-1000 (GE Healthcare), conectada al colector de fracciones (RediFrac, Pharmacia). Se utilizó una velocidad de bomba de 2 mL/min y se recogieron fracciones de 4 mL. Las fracciones recogidas se concentraron a continuación en un filtro de centrifuga de 30 kDa (Vivaspin, Sartorius Stedim), se diluyeron hasta 300-400  $\mu\text{L}$  y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta un análisis posterior.

#### Transferencia Western

La transferencia Western se realizó usando la celda Bio-Rad® Mini-PROTEAN® Tetra o el sistema iBlot® (Invitrogen, Life Technologies) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para comparar de forma cruzada el rendimiento de los exosomas, se procedió a cargar volúmenes iguales del sedimento o filtrado del exosoma resuspendido en el gel.

Para el sistema Bio-Rad, se mezclaron 15  $\mu\text{L}$  de muestras de exosomas con 15  $\mu\text{L}$  de regulador de muestra Laemilli 2X (Bio-Rad) que contenía 5% de  $\beta$ -mercaptoetanol y se calentó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. Después, se cargaron las muestras en un gel de SDS-poliacrilamida Tris/Glicina al 10%, de 1,5 mm, y se corrieron a 170 V durante 60-70 minutos en regulador de operación, hasta que el frente del tinte alcanzó el fondo del tanque. Las proteínas en el gel se transfirieron luego a una membrana de fluoruro de polivinilidina (PVDF) (Millipore) a 100 V durante 60-70 min en regulador de transferencia que contenía un 20% de metanol. Las membranas se incubaron luego en regulador de bloqueo (leche descremada al 5% en solución salina regulada Tris con Tween-20 al 0,1% (TBS-T) durante 60 minutos a temperatura ambiente (TA) con agitación suave.

Para el sistema iBlot®, se mezclaron 30  $\mu\text{L}$  de muestra con un regulador de muestra que contenía ditioneitol 0,5 M (DTT), carbonato de sodio 0,4 M ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), SDS al 8% y glicerol al 10%, y se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. Después, se cargaron las muestras en un gel Bis-Tris NuPAGE® Novex® al 4-12% y se corrieron a 120 V en el regulador de corrimiento hasta que el frente del tinte alcanzó el fondo del gel. Las proteínas en el gel se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa iBlot (Invitrogen) durante 7 minutos con el sistema iBlot. Las membranas se tñieron con colorante Ponceau S que luego se eliminó por lavado con PBS antes de bloquear con regulador de bloqueo Odyssey durante 60 minutos a TA con agitación suave.

Después de la etapa de bloqueo, la membrana se incubó con solución de anticuerpo primario recién preparada (anti-CD9, anti-PDC61 (Alix), anti-Tsg101 y anti-Calnexina, todo a una dilución 1:1.000 de Abcam, Cambridge, Reino Unido) durante la noche a  $4^{\circ}\text{C}$  o 2 horas a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron tres veces, 10 min cada vez usando regulador de lavado (TBS-T) con agitación vigorosa antes de añadir la solución de anticuerpo secundario (IgG anti-ratón DyLight-800 a una dilución 1:10.000 si se detecta Alix; IgG anti-conejo DyLight-800 a una

dilución de 1:10.000 para detectar CD9, Tsg101 y Calnexina) y se incubaron durante 1 h a TA. Después de la incubación del anticuerpo secundario, las membranas se lavaron tres veces, 10 min cada vez y se visualizaron escaneando ambos canales de 700 y 800 nm en el sistema de formación de imágenes infrarrojas LI-COR Odyssey CLx. Para el sondeo posterior de otras proteínas en la misma membrana, se lavó la membrana tres veces, 10 minutos cada vez antes de nueva incubación con el siguiente anticuerpo primario.

#### Análisis de seguimiento de nanopartículas

Para la determinación del tamaño de partícula, se realizó un análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) con un instrumento NanoSight NS500 equipado con el software analítico NTA 2.3. Para todos los registros, se utilizó un nivel de cámara de 13 o 15 y función automática para todos los ajustes posteriores a la adquisición: el desenfoque y el tamaño de partícula mínimo esperado, excepto en el umbral de detección donde se fijaron en 5. Las muestras se descongelaron sobre hielo y se diluyeron en PBS entre 1:500 a 1:20.000 para lograr un recuento de partículas entre  $2 \times 10^8$  y  $2 \times 10^9$  por mL. Una vez que se determinó la dilución de la muestra, se cargó la muestra en la cámara de la muestra y se ajustó el foco de la cámara para hacer que las partículas aparecieran como puntos de luz puntiagudos. Usando la función de control de la secuencia de comandos, se grabaron cinco videos de 30 o 60 s para cada muestra; incorporando un avance de muestra y un retraso de 5 s entre cada grabación. Para los exosomas positivos para GFP, se usó la misma configuración con una alteración menor, que consistía en que la muestra estaba bajo flujo constante en la cámara de muestra para no blanquear la señal de GFP. Estas medidas se analizaron utilizando la función de proceso de lote y los resultados se exportaron a Microsoft Excel para su posterior análisis.

#### Cuantificación de proteínas y ARN en exosomas

Se cuantificaron las cantidades de proteína en exosomas usando el kit de ensayo microBCA (Thermo Scientific) y se midieron los niveles de ARN usando el kit de ensayo de ARN Quant-iT<sup>MR</sup> RiboGreen® (Life Technologies), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

#### Microscopía de electrones

Se diluyeron 5  $\mu$ L de la suspensión de exosomas 1:1 con PBS y se añadieron sobre rejillas de microscopía electrónica recubiertas con carbono Formvar durante 20 min. La rejilla se transfirió con papel de filtro y se añadieron 15  $\mu$ L de acetato de uranilo (UA) al 2% en la rejilla durante 1 minuto. A continuación, se eliminó el UA y se añadieron 15  $\mu$ L de agua destilada durante 1 minuto. Se retiró la gotita de agua y se dejó secar la rejilla al aire durante 15 minutos. Las rejillas se visualizaron luego en el microscopio electrónico.

#### Microscopía de fluorescencia

Se generaron exosomas positivos de CD63-EGFP como se describió anteriormente. Las partículas se cuantificaron mediante NTA y las muestras de UF-LC y UC se diluyeron a la misma concentración de partículas/mL. Antes de cualquier medición, los exosomas se volvieron a suspender con una aguja 27G. Las muestras se colocaron en un portaobjetos de microscopio y se cubrieron con un cubreobjetos y se analizaron. La microscopía se realizó utilizando un microscopio invertido Olympus IX-81 (Olympus America, Center Valley PA, EE.UU.) equipado con un objetivo 20X. Se usó el siguiente conjunto de filtros de fluorescencia (Chroma Technology Corp., Bellows Falls, VT, EE.UU.), con la longitud de onda central y el ancho de banda de los filtros de excitación y emisión como se indicó: GFP (excitación, 470/40 nm; emisión 525/50 nm).

#### Espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC-MS/MS) de exosomas

Los exosomas de UC y UF-LC se concentraron mediante SpeedVac y se lisaron con SDS al 1%, HEPES 25 mM, DTT 1 mM. Los lisados se calentaron a 95°C durante 5 min, seguido de sonicación durante 1 minuto y centrifugación a 14.000 g durante 15 min. El sobrenadante se mezcló con DTT 1 mM, urea 8 M, HEPES 25 mM, pH 7,6 y se transfirió a una unidad de filtración por centrifugación de corte de 10 kDa (Pall, Nanosep®), y se centrifugó a 14.000 g durante 15 minutos, seguido por adición del regulador de urea 8 M y centrifugación nuevamente. Las proteínas se alquilaron con yodoacetamida 50 mM (IAA) en urea 8 M, HEPES 25 mM durante 10 min. Las proteínas se centrifugaron luego a 14.000 g durante 15 minutos seguido de 2 adiciones más y centrifugaciones con urea 8 M, HEPES 25 mM. Se añadió tripsina (Promega) en urea 250 mM, HEPES 50 mM al lisado celular en una relación de 1:50 de tripsina:proteína y se incubó durante la noche a 37°C. Las unidades del filtro se centrifugaron a 14.000 g durante 15 minutos, seguido de otra centrifugación con MQ y se recolectó el flujo. Los péptidos se limpiaron con un cartucho de estratos X-C (Phenomenex).

Antes del análisis en Q Exactive (Thermo Fischer Scientific, San José, CA, EE.UU.), los péptidos se separaron usando un sistema Agilent 1200 nano-LC. Las muestras se atraparon en una columna Zorbax 300SB-C18, y se separaron en una columna NTCC-360/100-5-153 (Nikkyo Technos., Ltd) usando un gradiente de A (3% de ACN, 0,1% de FA) y B (95% de ACN, 0,1% de FA), variando de 7% a 40% de B en 240 min con un flujo de 0,4  $\mu$ L/min. El Q Exactive fue operado de una forma dependiente de los datos, seleccionando los 5 mejores precursores para la fragmentación por HCD. El barrido de reconocimiento se realizó a una resolución de 70.000 a 300-1700 m/z, utilizando masa de bloqueo con una relación m/z 445,120025, con un tiempo máximo de inyección de 100 ms y un

objetivo de  $1 \times 10^6$  iones. Para la generación de espectros de fragmentación de HCD, se utilizó un tiempo máximo de inyección de iones de 500 ms y AGC de  $1 \times 10^5$  antes de la fragmentación al 30% de energía de colisión normalizada, resolución de 17.500. Los precursores se aislaron con un ancho de 2 m/z y se colocaron en la lista de exclusión durante 70 s. Los estados de carga únicos y no asignados se rechazaron de la selección del precursor.

5 Se usó proteoma descubridor 1.3 con percolador de secuestro para la identificación de proteínas. La tolerancia de la masa del precursor se estableció en 10 ppm y para los fragmentos en 0,02 Da. La metionina oxidada se fijó como modificación dinámica y la carbamidometilación como modificación estática. Los espectros se emparejaron con una base de datos de un conjunto de 72 combinada de *mus musculus* y *bos taurus*, y los resultados se filtraron con FDR al 1%. Se consideró que las identificaciones en *bos taurus* se originaron en FBS y se eliminaron. El análisis de enriquecimiento del término de GO se realizó usando Panther.

#### Biodistribución de exosomas en ratones

15 Los sobrenadantes celulares acondicionados se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,22  $\mu\text{m}$  y se incubaron con DiR (yoduro de 1,1'-dioctadecil-3,3',3'-tetrametilindodicarbocianina) 1  $\mu\text{M}$  (Invitrogen). El medio acondicionado con DiR se ultracentrifugó luego a 110.000 g durante 70 minutos o se concentró con un filtro de centrifugación Amicon Ultra de 100 kDa (Millipore). El sedimento de UC se resuspendió y se centrifugó de nuevo en PBS para purificar el DiR o LC sin unir fraccionado como se describió anteriormente. Los exosomas purificados se cuantificaron con NTA y se inyectaron cantidades iguales de partículas de ambas preparaciones de UC y LC en la vena de la cola de ratones Balb/c ( $n = 5$ ). Veinticuatro horas después de la inyección, se recolectaron los órganos y se sometieron a formación de imágenes en el espectro del sistema de imagenología *in vivo* (IVIS) (Caliper). El IVIS se configuró para registrar la fluorescencia durante 2 segundos (excitación 710, emisión 760) y los datos obtenidos se analizaron con el software de IVIS. Todos los experimentos con animales fueron aprobados por la Junta Local Sueca para Animales de Laboratorio. Los experimentos se realizaron de acuerdo con el permiso ético y se diseñaron para minimizar el sufrimiento y el dolor de los animales.

#### Tratamiento de la colitis utilizando exosomas que muestran CD63-sTNFR1 incompetente para señalización

30 Se usó el modelo de colitis inducido por TNBS bien estudiado en ratones, simulando la tormenta de citoquinas, la diarrea, la disminución de peso y la inflamación intestinal observadas en pacientes con IBD. Se dividieron 24 ratones en cuatro grupos de tratamiento, con 6 ratones por grupo. Los ratones se sensibilizaron previamente aplicando 150  $\mu\text{L}$  de una solución de acetato de aceite de oliva con 2% de TNBS sobre la piel, 1 semana antes de la inducción de la colitis. La colitis se indujo luego dando una infusión rectal de 100  $\mu\text{L}$  de solución que contenía TNBS al 1,5% en etanol al 40%. Inmediatamente después de la inducción de colitis, se administraron 30  $\mu\text{g}$  de exosomas en 200  $\mu\text{L}$  por vía intravenosa en la vena de la cola. A los ratones se les administró exosomas señuelo TNFR1-CD63, incompetentes para señalización, exosomas no modificados, exosomas TNFR1-CD63 competentes para señalización, o PBS como tratamiento simulado, dependiendo del grupo de tratamiento asignado. Se registró diariamente el peso corporal.

40 Como puede verse a partir de la Figura 2, la administración de exosomas que comprenden el receptor señuelo de acuerdo con la presente invención conduce a un tratamiento exitoso de la colitis en ratones. Los exosomas señuelo incompetentes para señalización tratan satisfactoriamente la colitis inducida en pocos días con menos pérdida de peso corporal, mientras que los exosomas no modificados muestran un efecto moderado. Los receptores señuelo competentes para la señalización de hecho agravan la condición.

#### Transferencia Western de CD63-sTNFR1 en la superficie exosomal

50 Se realizó transferencia Western hacia la parte extracelular de TNFR1, para verificar la presencia del constructo polipeptídico CD63-sTNFR1 en la superficie exosomal. El peso molecular predicho para el constructo para CD63-TNFR1 es de 38,52 kDa, que se puede observar en la proximidad de la banda de referencia de 37 kDa, tanto en la muestra de lisado celular como en la muestra de exosoma. La proteína de fusión se carga sobre los exosomas con gran eficacia, ya que la banda es muy fuerte en la fracción del exosoma (la banda alrededor de 15 kDa es una banda inespecífica irrelevante).

#### Neutralización de la toxicidad mediada por TNF $\alpha$

55 La actividad neutralizante de los exosomas CD63-TNFR1 incompetentes para señalización, los exosomas CD63-TNFR1 competentes para señalización y los exosomas de las células N2a contra TNF- $\alpha$  humano se midieron en la línea celular WEHI 164 de ratón tratada con actinomicina D como se describió previamente (Austgulen et al., 1986, Khabar et al., 1995), con el fin de verificar la afinidad de unión por TNF $\alpha$ . Brevemente, las células WEHI 164 se sembraron por triplicado a razón de  $1 \times 10^4$  células/pozo en una placa de 96 pozos y se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10% (v/v) durante 20 h. Posteriormente, se añadieron exosomas diluidos en forma serial (concentración final: 0,5-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en el medio que contenía 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de actinomicina D al cultivo celular junto con 0,1 ng/mL de TNF- $\alpha$  humano. Las células se incubaron durante 20 h adicionales a una temperatura de 37 grados centígrados y se analizó la viabilidad celular usando un kit colorimétrico de determinación de crecimiento

celular con base en MTT (Sigma, St. Louis, MO). El valor ED<sub>50</sub> se calculó mediante análisis de regresión no lineal sigmoide complejo usando el software de gráfico Sigma (Systat software, Inc. Richmond, CA).

5 Eficacia antitumoral de exosomas y liposomas que muestran sindecano incompetente para señalización/CD63-sVEGFR1

10 Se implantaron 30 ratones en 30 ratones con 1x10<sup>6</sup> células de melanoma B16/F10 en el flanco el día cero. Los ratones fueron divididos en cinco grupos de tratamiento, con 6 ratones por grupo. Después de una semana (día 7), los ratones recibieron inyecciones intravenosas de 30 µg de exosomas en 200 µL que se repitieron cada dos días durante dos semanas. A los ratones se les administró exosomas que comprenden sindecano-sVEGFR1 incompetentes para señalización, exosomas CD63-sVEGFR1 incompetentes para señalización, exosomas no modificados y exosomas que comprenden CD63-sVEGFR1 competente para señalización o PBS como tratamiento simulado dependiendo del grupo de tratamiento asignado. El volumen del tumor se midió cada dos días.

15 La flecha en la Figura 4 indica el inicio del tratamiento (día 7). Los ratones tratados con exosomas sVEGFR1 señuelo incompetentes para señalización (sindecano-sVEGFR1 EXO y CD63-sVEGFR1 EXO) mostraron la menor carga tumoral después del tratamiento. El tratamiento con exosomas no modificados tuvo un efecto moderado sobre el tamaño del tumor, mientras que el tratamiento con exosomas que comprende CD63-sVEGFR1 competente para señalización resultó en una condición agravada, en comparación con el grupo de control tratado de manera simulada.

Los experimentos anteriores también se repitieron con liposomas que comprenden el mismo conjunto de receptores señuelo polipeptídicos y se obtuvieron resultados similares.

25 Tratamiento de ratones MDX

30 Se sembraron células N2a a razón de 3 millones por matraz de 150 cm<sup>2</sup> y se cultivaron en DMEM con FBS al 10%. Después de 24 horas, las células se transfectaron con PEI con plásmidos que codificaban activina sindecano incompetente para señalización o activina-sinaptotagmina incompetente para señalización. Cuatro horas después de la transfección, se cambió el medio por OptiMEM. Después de 72 horas del cambio del medio, los exosomas producidos por las células N2a se recogieron por ultrafiltración y purificación LC secuencial. Los exosomas se usaron inmediatamente o se almacenaron a -20. Los ratones MDX se obtuvieron a través de Charles River con un peso de alrededor de 18-19 gramos. Los ratones se asignaron en 4 grupos con 6 ratones en cada grupo. Los ratones recibieron inyecciones de exosomas o PBS dos veces a la semana durante 12 semanas. El peso se registró antes de cada inyección.

40 La Figura 5 muestra la eficacia del tratamiento en ratones MDX de exosomas que comprende el receptor señuelo del polipéptido terapéutico activina fusionado a las proteínas transportadoras sindecano (línea negra continua) o sinaptotagmina (línea gris discontinua larga). El tratamiento quincenal con los exosomas de suministro terapéutico anteriores dio como resultado un aumento de peso corporal considerablemente mayor que el tratamiento con exosomas no modificados y tratamiento simulado.

Los experimentos anteriores también se repitieron con quilomicrones y se obtuvieron resultados similares.

45 Tratamiento de neuroinflamación

50 En un modelo *in vivo* de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), los ratones tratados con exosomas señuelo (como se describió anteriormente) mostraron un fenotipo de enfermedad notablemente mejorado, Figura X3. Se indujo EAE mediante inmunización de los ratones con neuroantígeno (proteína básica de mielina, MBP) y adyuvante completo de Freund (que contiene M. tuberculosis), seguido de la inyección de toxina pertussis para producir EAE grave y confiable. Se registró la progresión de la enfermedad con síntomas clínicos diariamente desde el inicio de la enfermedad (día 12-28). Se les asigna puntaje a los síntomas en función de la gravedad (0 = ratón normal, sin signos evidentes de enfermedad, 1 = cola flácida o debilidad de las extremidades posteriores, pero no ambos; 2 = cola flácida y debilidad de las extremidades posteriores; 3 = parálisis parcial de las extremidades posteriores; 4 = parálisis completa de las extremidades posteriores, 5 = estado moribundo, muerte por EAE: sacrificio por razones humanitarias), lo que resulta en una puntuación clínica media utilizada para evaluar el estado de la enfermedad. Es notable que los ratones, con y sin EAE inducida, tratados con exosomas derivados del origen neuronal dieron como resultado espasmos y muerte posterior, en comparación con el tratamiento de exosomas de otros orígenes celulares donde este fenómeno no estaba presente. La Figura 9 ilustra la eficacia de los siguientes exosomas de suministro:

- Exosomas señuelo que comprenden IL6R + TNFR1
- Exosomas señuelo que comprenden IL6R
- Exosomas señuelo que comprenden TNFR1
- Exosomas señuelo comprendiendo IL-1βR

- Exosomas sin modificar
- Control no tratado

5 Como puede observarse en la Figura 9, los ratones con EAE tratados con exosomas señuelo que muestran receptores incompetentes para señalización para IL6, IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  muestran una manifestación muy moderada de la enfermedad en comparación con el control tratado en forma simulada, mientras que los ratones tratados con el receptor del polipéptido terapéutico competente para señalización (competente para señalización con TNFR1) que contiene exosoma muestra una enfermedad empeorada.

10 Listado de secuencias

<110> El Andaloussi, Samir  
Nordin, Joel  
wiklander, Oscar

15 Grinnemo, Karl-Henrik  
Simonson, Oscar  
Smith, Edvard

<120> Vesículas de suministro terapéutico

20

<130> PCT1

<160> 44

25 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 468

<212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 662 326 T3

Met Leu Ala Val Gly Cys Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ala Pro  
 1 5 10 15

Gly Ala Ala Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg  
 20 25 30

Gly Val Leu Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro  
 35 40 45

Gly Val Glu Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys  
 50 55 60

Pro Ala Ala Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg  
 65 70 75 80

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

Tyr Arg Ala Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val  
 100 105 110

Pro Pro Glu Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser  
 115 120 125

Asn Val Val Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr  
 130 135 140

Lys Ala Val Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp  
 145 150 155 160

Phe Gln Glu Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys  
 165 170 175

ES 2 662 326 T3

Gln Leu Ala Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met  
 180 185 190

Cys Val Ala Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe  
 195 200 205

Gln Gly Cys Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val  
 210 215 220

Thr Ala Val Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp  
 225 230 235 240

Pro His Ser Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg  
 245 250 255

Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp  
 260 265 270

Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His  
 275 280 285

Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser  
 290 295 300

Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser  
 305 310 315 320

Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr  
 325 330 335

Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr  
 340 345 350

Ser Leu Pro Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Thr Phe Leu  
 355 360 365

Val Ala Gly Gly Ser Leu Ala Phe Gly Thr Leu Leu Cys Ile Ala Ile  
 370 375 380

Val Leu Arg Phe Lys Lys Thr Trp Lys Leu Arg Ala Leu Lys Glu Gly  
 385 390 395 400

Lys Thr Ser Met His Pro Pro Tyr Ser Leu Gly Gln Leu Val Pro Glu  
 405 410 415

Arg Pro Arg Pro Thr Pro Val Leu Val Pro Leu Ile Ser Pro Pro Val  
 420 425 430

Ser Pro Ser Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His Asn Arg Pro  
 435 440 445

ES 2 662 326 T3

Asp Ala Arg Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Tyr  
 450 455 460

Phe Phe Pro Arg  
 465

<210> 2  
 <211> 857  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

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

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser  
 20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys  
 35 40 45

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

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr  
 65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser  
 85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu  
 100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys  
 115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys  
 130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu  
 145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg  
 165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val  
 180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr  
 195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro



ES 2 662 326 T3

				485					490					495			
Tyr	Arg	Thr	Ile	Ile	Gly	Asn	Glu	Thr	Ala	Val	Asn	Val	Asp	Ser	Ser		
			500					505					510				
His	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Thr	Leu	Tyr	Met		
		515					520					525					
Val	Arg	Met	Ala	Ala	Tyr	Thr	Asp	Glu	Gly	Gly	Lys	Asp	Gly	Pro	Glu		
	530					535					540						
Phe	Thr	Phe	Thr	Thr	Pro	Lys	Phe	Ala	Gln	Gly	Glu	Ile	Glu	Ala	Ile		
545					550					555					560		
Val	Val	Pro	Val	Cys	Leu	Ala	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Leu	Leu	Gly	Val		
				565					570					575			
Leu	Phe	Cys	Phe	Asn	Lys	Arg	Asp	Leu	Ile	Lys	Lys	His	Ile	Trp	Pro		
			580					585					590				
Asn	Val	Pro	Asp	Pro	Ser	Lys	Ser	His	Ile	Ala	Gln	Trp	Ser	Pro	His		
		595					600					605					
Thr	Pro	Pro	Arg	His	Asn	Phe	Asn	Ser	Lys	Asp	Gln	Met	Tyr	Ser	Asp		
	610					615					620						
Gly	Asn	Phe	Thr	Asp	Val	Ser	Val	Val	Glu	Ile	Glu	Ala	Asn	Asp	Lys		
625					630					635					640		
Lys	Pro	Phe	Pro	Glu	Asp	Leu	Lys	Ser	Leu	Asp	Leu	Phe	Lys	Lys	Glu		
				645					650					655			
Lys	Ile	Asn	Thr	Glu	Gly	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly	Gly	Ser	Ser	Cys		
			660					665					670				
Met	Ser	Ser	Ser	Arg	Pro	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Asp	Glu	Asn	Glu	Ser		
		675					680					685					
Ser	Gln	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Val	Gln	Tyr	Ser	Thr	Val	Val	His	Ser		
	690					695					700						
Gly	Tyr	Arg	His	Gln	Val	Pro	Ser	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Arg	Ser	Glu		
705					710					715					720		
Ser	Thr	Gln	Pro	Leu	Leu	Asp	Ser	Glu	Glu	Arg	Pro	Glu	Asp	Leu	Gln		
				725					730					735			
Leu	Val	Asp	His	Val	Asp	Gly	Gly	Asp	Gly	Ile	Leu	Pro	Arg	Gln	Gln		
			740					745					750				
Tyr	Phe	Lys	Gln	Asn	Cys	Ser	Gln	His	Glu	Ser	Ser	Pro	Asp	Ile	Ser		

ES 2 662 326 T3

```

                755                760                765
His Phe Glu Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe
 770                775                780

Val Arg Leu Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly
 785                790                795

Ser Gly Gln Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe
 805                810

Gly Pro Gly Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met
 820                825                830

Glu Ala Ala Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr
 835                840                845

Val Arg Gln Gly Gly Tyr Met Pro Gln
 850                855

```

5 <210> 3  
 <211> 569  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 10 <400> 3

```

Met Lys Val Leu Leu Arg Leu Ile Cys Phe Ile Ala Leu Leu Ile Ser
 1                5                10                15

Ser Leu Glu Ala Asp Lys Cys Lys Glu Arg Glu Glu Lys Ile Ile Leu
 20                25

Val Ser Ser Ala Asn Glu Ile Asp Val Arg Pro Cys Pro Leu Asn Pro
 35                40                45

Asn Glu His Lys Gly Thr Ile Thr Trp Tyr Lys Asp Asp Ser Lys Thr
 50                55                60

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

Leu Trp Phe Val Pro Ala Lys Val Glu Asp Ser Gly His Tyr Tyr Cys
 85                90                95

Val Val Arg Asn Ser Ser Tyr Cys Leu Arg Ile Lys Ile Ser Ala Lys
 100               105               110

Phe Val Glu Asn Glu Pro Asn Leu Cys Tyr Asn Ala Gln Ala Ile Phe
 115               120               125

Lys Gln Lys Leu Pro Val Ala Gly Asp Gly Gly Leu Val Cys Pro Tyr
 130               135               140

```

ES 2 662 326 T3

Met Glu Phe Phe Lys Asn Glu Asn Asn Glu Leu Pro Lys Leu Gln Trp  
 145 150 155 160

Tyr Lys Asp Cys Lys Pro Leu Leu Leu Asp Asn Ile His Phe Ser Gly  
 165 170 175

Val Lys Asp Arg Leu Ile Val Met Asn Val Ala Glu Lys His Arg Gly  
 180 185 190

Asn Tyr Thr Cys His Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu Gly Lys Gln Tyr Pro  
 195 200 205

Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys Pro Thr  
 210 215 220

Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn Glu Thr Met Glu Val Asp Leu  
 225 230 235 240

Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn Val Thr Gly Gln Leu Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Asp Asp Pro  
 260 265 270

Val Leu Gly Glu Asp Tyr Tyr Ser Val Glu Asn Pro Ala Asn Lys Arg  
 275 280 285

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

Phe Tyr Lys His Pro Phe Thr Cys Phe Ala Lys Asn Thr His Gly Ile  
 305 310 315 320

Asp Ala Ala Tyr Ile Gln Leu Ile Tyr Pro Val Thr Asn Phe Gln Lys  
 325 330 335

His Met Ile Gly Ile Cys Val Thr Leu Thr Val Ile Ile Val Cys Ser  
 340 345 350

Val Phe Ile Tyr Lys Ile Phe Lys Ile Asp Ile Val Leu Trp Tyr Arg  
 355 360 365

Asp Ser Cys Tyr Asp Phe Leu Pro Ile Lys Ala Ser Asp Gly Lys Thr  
 370 375 380

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

Ser Asp Cys Asp Ile Phe Val Phe Lys Val Leu Pro Glu Val Leu Glu  
 405 410 415

ES 2 662 326 T3

Lys Gln Cys Gly Tyr Lys Leu Phe Ile Tyr Gly Arg Asp Asp Tyr Val  
 420 425 430

Gly Glu Asp Ile Val Glu Val Ile Asn Glu Asn Val Lys Lys Ser Arg  
 435 440 445

Arg Leu Ile Ile Ile Leu Val Arg Glu Thr Ser Gly Phe Ser Trp Leu  
 450 455 460

Gly Gly Ser Ser Glu Glu Gln Ile Ala Met Tyr Asn Ala Leu Val Gln  
 465 470 475 480

Asp Gly Ile Lys Val Val Leu Leu Glu Leu Glu Lys Ile Gln Asp Tyr  
 485 490 495

Glu Lys Met Pro Glu Ser Ile Lys Phe Ile Lys Gln Lys His Gly Ala  
 500 505 510

Ile Arg Trp Ser Gly Asp Phe Thr Gln Gly Pro Gln Ser Ala Lys Thr  
 515 520 525

Arg Phe Trp Lys Asn Val Arg Tyr His Met Pro Val Gln Arg Arg Ser  
 530 535 540

Pro Ser Ser Lys His Gln Leu Leu Ser Pro Ala Thr Lys Glu Lys Leu  
 545 550 555 560

Gln Arg Glu Ala His Val Pro Leu Gly  
 565

<210> 4  
 <211> 660  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Pro Leu Val Thr Trp Val Val Pro Leu Leu Phe Leu Phe Leu  
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Gln Gly Ala Ala Cys Arg Thr Ser Glu Cys Cys Phe Gln  
 20 25 30

Asp Pro Pro Tyr Pro Asp Ala Asp Ser Gly Ser Ala Ser Gly Pro Arg  
 35 40 45

Asp Leu Arg Cys Tyr Arg Ile Ser Ser Asp Arg Tyr Glu Cys Ser Trp  
 50 55 60

Gln Tyr Glu Gly Pro Thr Ala Gly Val Ser His Phe Leu Arg Cys Cys  
 65 70 75 80

10



ES 2 662 326 T3

Gly Thr Thr Met Tyr Trp Pro Ala Arg Ala Gln Ser Met Thr Tyr Cys  
 355 360 365  
 Ile Glu Trp Gln Pro Val Gly Gln Asp Gly Gly Leu Ala Thr Cys Ser  
 370 375 380  
 Leu Thr Ala Pro Gln Asp Pro Asp Pro Ala Gly Met Ala Thr Tyr Ser  
 385 390 395 400  
 Trp Ser Arg Glu Ser Gly Ala Met Gly Gln Glu Lys Cys Tyr Tyr Ile  
 405 410 415  
 Thr Ile Phe Ala Ser Ala His Pro Glu Lys Leu Thr Leu Trp Ser Thr  
 420 425 430  
 Val Leu Ser Thr Tyr His Phe Gly Gly Asn Ala Ser Ala Ala Gly Thr  
 435 440 445  
 Pro His His Val Ser Val Lys Asn His Ser Leu Asp Ser Val Ser Val  
 450 455 460  
 Asp Trp Ala Pro Ser Leu Leu Ser Thr Cys Pro Gly Val Leu Lys Glu  
 465 470 475 480  
 Tyr Val Val Arg Cys Arg Asp Glu Asp Ser Lys Gln Val Ser Glu His  
 485 490 495  
 Pro Val Gln Pro Thr Glu Thr Gln Val Thr Leu Ser Gly Leu Arg Ala  
 500 505 510  
 Gly Val Ala Tyr Thr Val Gln Val Arg Ala Asp Thr Ala Trp Leu Arg  
 515 520 525  
 Gly Val Trp Ser Gln Pro Gln Arg Phe Ser Ile Glu Val Gln Val Ser  
 530 535 540  
 Asp Trp Leu Ile Phe Phe Ala Ser Leu Gly Ser Phe Leu Ser Ile Leu  
 545 550 555 560  
 Leu Val Gly Val Leu Gly Tyr Leu Gly Leu Asn Arg Ala Ala Arg His  
 565 570 575  
 Leu Cys Pro Pro Leu Pro Thr Pro Cys Ala Ser Ser Ala Ile Glu Phe  
 580 585 590  
 Pro Gly Gly Lys Glu Thr Trp Gln Trp Ile Asn Pro Val Asp Phe Gln  
 595 600 605  
 Glu Glu Ala Ser Leu Gln Glu Ala Leu Val Val Glu Met Ser Trp Asp  
 610 615 620

ES 2 662 326 T3

Lys Gly Glu Arg Thr Glu Pro Leu Glu Lys Thr Glu Leu Pro Glu Gly  
625 630 635 640

Ala Pro Glu Leu Ala Leu Asp Thr Glu Leu Ser Leu Glu Asp Gly Asp  
645 650 655

Arg Cys Asp Arg  
660

<210> 5  
<211> 659  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<400> 5

Met Ala His Thr Phe Arg Gly Cys Ser Leu Ala Phe Met Phe Ile Ile  
1 5 10 15

Thr Trp Leu Leu Ile Lys Ala Lys Ile Asp Ala Cys Lys Arg Gly Asp  
20 25 30

Val Thr Val Lys Pro Ser His Val Ile Leu Leu Gly Ser Thr Val Asn  
35 40 45

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

Arg Asn Lys Leu Ile Leu Tyr Lys Phe Asp Arg Arg Ile Asn Phe His  
65 70 75 80

His Gly His Ser Leu Asn Ser Gln Val Thr Gly Leu Pro Leu Gly Thr  
85 90 95

Thr Leu Phe Val Cys Lys Leu Ala Cys Ile Asn Ser Asp Glu Ile Gln  
100 105 110

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

Asn Leu Ser Cys Ile Gln Lys Gly Glu Gln Gly Thr Val Ala Cys Thr  
130 135 140

Trp Glu Arg Gly Arg Asp Thr His Leu Tyr Thr Glu Tyr Thr Leu Gln  
145 150 155 160

Leu Ser Gly Pro Lys Asn Leu Thr Trp Gln Lys Gln Cys Lys Asp Ile  
165 170 175

Tyr Cys Asp Tyr Leu Asp Phe Gly Ile Asn Leu Thr Pro Glu Ser Pro  
180 185 190

10

ES 2 662 326 T3

Glu Ser Asn Phe Thr Ala Lys Val Thr Ala Val Asn Ser Leu Gly Ser  
 195 200 205  
 Ser Ser Ser Leu Pro Ser Thr Phe Thr Phe Leu Asp Ile Val Arg Pro  
 210 215 220  
 Leu Pro Pro Trp Asp Ile Arg Ile Lys Phe Gln Lys Ala Ser Val Ser  
 225 230 235 240  
 Arg Cys Thr Leu Tyr Trp Arg Asp Glu Gly Leu Val Leu Leu Asn Arg  
 245 250 255  
 Leu Arg Tyr Arg Pro Ser Asn Ser Arg Leu Trp Asn Met Val Asn Val  
 260 265 270  
 Thr Lys Ala Lys Gly Arg His Asp Leu Leu Asp Leu Lys Pro Phe Thr  
 275 280 285  
 Glu Tyr Glu Phe Gln Ile Ser Ser Lys Leu His Leu Tyr Lys Gly Ser  
 290 295 300  
 Trp Ser Asp Trp Ser Glu Ser Leu Arg Ala Gln Thr Pro Glu Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Pro Thr Gly Met Leu Asp Val Trp Tyr Met Lys Arg His Ile Asp Tyr  
 325 330 335  
 Ser Arg Gln Gln Ile Ser Leu Phe Trp Lys Asn Leu Ser Val Ser Glu  
 340 345 350  
 Ala Arg Gly Lys Ile Leu His Tyr Gln Val Thr Leu Gln Glu Leu Thr  
 355 360 365  
 Gly Gly Lys Ala Met Thr Gln Asn Ile Thr Gly His Thr Ser Trp Thr  
 370 375 380  
 Thr Val Ile Pro Arg Thr Gly Asn Trp Ala Val Ala Val Ser Ala Ala  
 385 390 395 400  
 Asn Ser Lys Gly Ser Ser Leu Pro Thr Arg Ile Asn Ile Met Asn Leu  
 405 410 415  
 Cys Glu Ala Gly Leu Leu Ala Pro Arg Gln Val Ser Ala Asn Ser Glu  
 420 425 430  
 Gly Met Asp Asn Ile Leu Val Thr Trp Gln Pro Pro Arg Lys Asp Pro  
 435 440 445  
 Ser Ala Val Gln Glu Tyr Val Val Glu Trp Arg Glu Leu His Pro Gly  
 450 455 460

ES 2 662 326 T3

Gly Asp Thr Gln Val Pro Leu Asn Trp Leu Arg Ser Arg Pro Tyr Asn  
 465 470 475 480

Val Ser Ala Leu Ile Ser Glu Asn Ile Lys Ser Tyr Ile Cys Tyr Glu  
 485 490 495

Ile Arg Val Tyr Ala Leu Ser Gly Asp Gln Gly Gly Cys Ser Ser Ile  
 500 505 510

Leu Gly Asn Ser Lys His Lys Ala Pro Leu Ser Gly Pro His Ile Asn  
 515 520 525

Ala Ile Thr Glu Glu Lys Gly Ser Ile Leu Ile Ser Trp Asn Ser Ile  
 530 535 540

Pro Val Gln Glu Gln Met Gly Cys Leu Leu His Tyr Arg Ile Tyr Trp  
 545 550 555 560

Lys Glu Arg Asp Ser Asn Ser Gln Pro Gln Leu Cys Glu Ile Pro Tyr  
 565 570 575

Arg Val Ser Gln Asn Ser His Pro Ile Asn Ser Leu Gln Pro Arg Val  
 580 585 590

Thr Tyr Val Leu Trp Met Thr Ala Leu Thr Ala Ala Gly Glu Ser Ser  
 595 600 605

His Gly Asn Glu Arg Glu Phe Cys Leu Gln Gly Lys Ala Asn Trp Met  
 610 615 620

Ala Phe Val Ala Pro Ser Ile Cys Ile Ala Ile Ile Met Val Gly Ile  
 625 630 635 640

Phe Ser Thr His Tyr Phe Gln Gln Lys Arg Arg His Ser Cys Pro Trp  
 645 650 655

Thr Gly Ser

<210> 6  
 <211> 832  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu  
 1 5 10 15

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

Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu

10

ES 2 662 326 T3

	35		40		45														
Asn	Cys 50	Thr	Val	Lys	Asn	Ser 55	Thr	Cys	Leu	Asp	Asp 60	Ser	Trp	Ile	His				
Pro	Arg	Asn	Leu	Thr	Pro 70	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp 75	Leu	Gln	Ile	Gln	Leu	80			
His	Phe	Ala	His	Thr 85	Gln	Gln	Gly	Asp	Leu 90	Phe	Pro	Val	Ala	His 95	Ile				
Glu	Trp	Thr	Leu 100	Gln	Thr	Asp	Ala	Ser 105	Ile	Leu	Tyr	Leu	Glu 110	Gly	Ala				
Glu	Leu	Ser 115	Val	Leu	Gln	Leu	Asn 120	Thr	Asn	Glu	Arg	Leu 125	Cys	Val	Arg				
Phe	Glu 130	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu 135	Arg	His	His	His	Arg 140	Arg	Trp	Arg	Phe				
Thr 145	Phe	Ser	His	Phe	Val 150	Val	Asp	Pro	Asp	Gln 155	Glu	Tyr	Glu	Val	Thr 160				
Val	His	His	Leu	Pro 165	Lys	Pro	Ile	Pro	Asp 170	Gly	Asp	Pro	Asn	His 175	Gln				
Ser	Lys	Asn	Phe 180	Leu	Val	Pro	Asp	Cys 185	Glu	His	Ala	Arg	Met 190	Lys	Val				
Thr	Thr	Pro 195	Cys	Met	Ser	Ser	Gly 200	Ser	Leu	Trp	Asp	Pro 205	Asn	Ile	Thr				
Val	Glu 210	Thr	Leu	Glu	Ala	His 215	Gln	Leu	Arg	Val	Ser 220	Phe	Thr	Leu	Trp				
Asn 225	Glu	Ser	Thr	His	Tyr 230	Gln	Ile	Leu	Leu	Thr 235	Ser	Phe	Pro	His	Met 240				
Glu	Asn	His	Ser	Cys 245	Phe	Glu	His	Met	His 250	His	Ile	Pro	Ala	Pro 255	Arg				
Pro	Glu	Glu	Phe 260	His	Gln	Arg	Ser	Asn 265	Val	Thr	Leu	Thr	Leu 270	Arg	Asn				
Leu	Lys	Gly 275	Cys	Cys	Arg	His	Gln 280	Val	Gln	Ile	Gln	Pro 285	Phe	Phe	Ser				
Ser	Cys 290	Leu	Asn	Asp	Cys	Leu 295	Arg	His	Ser	Ala	Thr 300	Val	Ser	Cys	Pro				
Glu	Met	Pro	Asp	Thr	Pro	Glu	Pro	Ile	Pro	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Lys				



ES 2 662 326 T3

580 585 590  
 Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly Glu Glu  
 595 600 605  
 Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro Arg Gly  
 610 615 620  
 Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala Glu Glu  
 625 630 635 640  
 Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp Gly Ala  
 645 650 655  
 Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro Leu Leu  
 660 665 670  
 Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro Val Asp  
 675 680 685  
 Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser Pro Asp  
 690 695 700  
 Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met Leu Ser  
 705 710 715 720  
 Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys Ser Arg  
 725 730 735  
 Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu Glu Gln  
 740 745 750  
 Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Pro  
 755 760 765  
 Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu Glu  
 770 775 780  
 Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp Leu Glu  
 785 790 795 800  
 Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu Gln Lys  
 805 810 815  
 Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro Ser Ala  
 820 825 830

<210> 7  
 <211> 502  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 7

ES 2 662 326 T3

Met Ser Leu Val Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu Cys Arg Ser Ala Val  
 1 5 10 15  
 Pro Arg Glu Pro Thr Val Gln Cys Gly Ser Glu Thr Gly Pro Ser Pro  
 20 25 30  
 Glu Trp Met Leu Gln His Asp Leu Ile Pro Gly Asp Leu Arg Asp Leu  
 35 40 45  
 Arg Val Glu Pro Val Thr Thr Ser Val Ala Thr Gly Asp Tyr Ser Ile  
 50 55 60  
 Leu Met Asn Val Ser Trp Val Leu Arg Ala Asp Ala Ser Ile Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Ala Thr Lys Ile Cys Val Thr Gly Lys Ser Asn Phe Gln Ser  
 85 90 95  
 Tyr Ser Cys Val Arg Cys Asn Tyr Thr Glu Ala Phe Gln Thr Gln Thr  
 100 105 110  
 Arg Pro Ser Gly Gly Lys Trp Thr Phe Ser Tyr Ile Gly Phe Pro Val  
 115 120 125  
 Glu Leu Asn Thr Val Tyr Phe Ile Gly Ala His Asn Ile Pro Asn Ala  
 130 135 140  
 Asn Met Asn Glu Asp Gly Pro Ser Met Ser Val Asn Phe Thr Ser Pro  
 145 150 155 160  
 Gly Cys Leu Asp His Ile Met Lys Tyr Lys Lys Lys Cys Val Lys Ala  
 165 170 175  
 Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Ala Cys Lys Lys Asn Glu Glu  
 180 185 190  
 Thr Val Glu Val Asn Phe Thr Thr Thr Pro Leu Gly Asn Arg Tyr Met  
 195 200 205  
 Ala Leu Ile Gln His Ser Thr Ile Ile Gly Phe Ser Gln Val Phe Glu  
 210 215 220  
 Pro His Gln Lys Lys Gln Thr Arg Ala Ser Val Val Ile Pro Val Thr  
 225 230 235 240  
 Gly Asp Ser Glu Gly Ala Thr Val Gln Leu Thr Pro Tyr Phe Pro Thr  
 245 250 255  
 Cys Gly Ser Asp Cys Ile Arg His Lys Gly Thr Val Val Leu Cys Pro  
 260 265 270

ES 2 662 326 T3

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

Gly Trp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Val Ala Thr Trp Val  
 290 295 300

Leu Val Ala Gly Ile Tyr Leu Met Trp Arg His Glu Arg Ile Lys Lys  
 305 310 315 320

Thr Ser Phe Ser Thr Thr Thr Leu Leu Pro Pro Ile Lys Val Leu Val  
 325 330 335

Val Tyr Pro Ser Glu Ile Cys Phe His His Thr Ile Cys Tyr Phe Thr  
 340 345 350

Glu Phe Leu Gln Asn His Cys Arg Ser Glu Val Ile Leu Glu Lys Trp  
 355 360 365

Gln Lys Lys Lys Ile Ala Glu Met Gly Pro Val Gln Trp Leu Ala Thr  
 370 375 380

Gln Lys Lys Ala Ala Asp Lys Val Val Phe Leu Leu Ser Asn Asp Val  
 385 390 395 400

Asn Ser Val Cys Asp Gly Thr Cys Gly Lys Ser Glu Gly Ser Pro Ser  
 405 410 415

Glu Asn Ser Gln Asp Leu Phe Pro Leu Ala Phe Asn Leu Phe Cys Ser  
 420 425 430

Asp Leu Arg Ser Gln Ile His Leu His Lys Tyr Val Val Tyr Phe  
 435 440 445

Arg Glu Ile Asp Thr Lys Asp Asp Tyr Asn Ala Leu Ser Val Cys Pro  
 450 455 460

Lys Tyr His Leu Met Lys Asp Ala Thr Ala Phe Cys Ala Glu Leu Leu  
 465 470 475 480

His Val Lys Gln Gln Val Ser Ala Gly Lys Arg Ser Gln Ala Cys His  
 485 490 495

Asp Gly Cys Cys Ser Leu  
 500

<210> 8  
 <211> 707  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8

ES 2 662 326 T3

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro  
 1 5 10 15  
 Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His  
 20 25 30  
 Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys  
 35 40 45  
 Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr  
 50 55 60  
 His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys  
 65 70 75 80  
 Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp  
 85 90 95  
 Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly  
 100 105 110  
 Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser  
 115 120 125  
 Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val  
 130 135 140  
 Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr  
 145 150 155 160  
 Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr  
 165 170 175  
 Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro  
 180 185 190  
 Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala  
 195 200 205  
 Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val  
 210 215 220  
 Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn  
 225 230 235 240  
 Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly  
 245 250 255  
 Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys  
 260 265 270

ES 2 662 326 T3

Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys  
 275 280 285

Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala  
 290 295 300

Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys  
 305 310 315 320

Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp  
 325 330 335

Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val  
 340 345 350

Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys  
 355 360 365

Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp  
 370 375 380

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

Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly  
 405 410 415

Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly  
 420 425 430

Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp  
 435 440 445

Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile  
 450 455 460

His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala  
 465 470 475 480

Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Ala Ala  
 485 490 495

Ala Arg Gly Arg Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly  
 500 505 510

Phe Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro  
 515 520 525

Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln  
 530 535 540

ES 2 662 326 T3

Gly Pro Val Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu  
 545 550 555 560

Gly Gly Val Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys  
 565 570 575

Ser Glu Trp Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro  
 580 585 590

His Asp Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu  
 595 600 605

Gln Gly Arg Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu  
 610 615 620

Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe  
 625 630 635 640

Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro  
 645 650 655

Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser  
 660 665 670

Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr  
 675 680 685

Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly  
 690 695 700

Asp Gly Thr  
 705

<210> 9  
 <211> 711  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Met Lys Ala Ala Ala Arg Pro Arg Leu Cys Val Ala Asn Glu Gly Val  
 1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Arg Asn Ser Gly Leu Tyr Asn Ile Thr Phe Lys Tyr  
 20 25 30

Asp Asn Cys Thr Thr Tyr Leu Asn Pro Val Gly Lys His Val Ile Ala  
 35 40 45

Asp Ala Gln Asn Ile Thr Ile Ser Gln Tyr Ala Cys His Asp Gln Val  
 50 55 60

10

ES 2 662 326 T3

Ala Val Thr Ile Leu Trp Ser Pro Gly Ala Leu Gly Ile Glu Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Gly Phe Arg Val Ile Leu Glu Glu Leu Lys Ser Glu Gly Arg Gln  
85 90 95

Cys Gln Gln Leu Ile Leu Lys Asp Pro Lys Gln Leu Asn Ser Ser Phe  
100 105 110

Lys Arg Thr Gly Met Glu Ser Gln Pro Phe Leu Asn Met Lys Phe Glu  
115 120 125

Thr Asp Tyr Phe Val Lys Val Val Pro Phe Pro Ser Ile Lys Asn Glu  
130 135 140

Ser Asn Tyr His Pro Phe Phe Phe Arg Thr Arg Ala Cys Asp Leu Leu  
145 150 155 160

Leu Gln Pro Asp Asn Leu Ala Cys Lys Pro Phe Trp Lys Pro Arg Asn  
165 170 175

Leu Asn Ile Ser Gln His Gly Ser Asp Met Gln Val Ser Phe Asp His  
180 185 190

Ala Pro His Asn Phe Gly Phe Arg Phe Phe Tyr Leu His Tyr Lys Leu  
195 200 205

Lys His Glu Gly Pro Phe Lys Arg Lys Thr Cys Lys Gln Glu Gln Thr  
210 215 220

Thr Glu Thr Thr Ser Cys Leu Leu Gln Asn Val Ser Pro Gly Asp Tyr  
225 230 235 240

Ile Ile Glu Leu Val Asp Asp Thr Asn Thr Thr Arg Lys Val Met His  
245 250 255

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

Val Ala Ile Thr Val Pro Leu Val Val Ile Ser Ala Phe Ala Thr Leu  
275 280 285

Phe Thr Val Met Cys Arg Lys Lys Gln Gln Glu Asn Ile Tyr Ser His  
290 295 300

Leu Asp Glu Glu Ser Ser Glu Ser Ser Thr Tyr Thr Ala Ala Leu Pro  
305 310 315 320

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

ES 2 662 326 T3

Lys Asp Gly Gln Asn His Met Asn Val Val Gln Cys Phe Ala Tyr Phe  
 340 345 350  
 Leu Gln Asp Phe Cys Gly Cys Glu Val Ala Leu Asp Leu Trp Glu Asp  
 355 360 365  
 Phe Ser Leu Cys Arg Glu Gly Gln Arg Glu Trp Val Ile Gln Lys Ile  
 370 375 380  
 His Glu Ser Gln Phe Ile Ile Val Val Cys Ser Lys Gly Met Lys Tyr  
 385 390 395 400  
 Phe Val Asp Lys Lys Asn Tyr Lys His Lys Gly Gly Gly Arg Gly Ser  
 405 410 415  
 Gly Lys Gly Glu Leu Phe Leu Val Ala Val Ser Ala Ile Ala Glu Lys  
 420 425 430  
 Leu Arg Gln Ala Lys Gln Ser Ser Ser Ala Ala Leu Ser Lys Phe Ile  
 435 440 445  
 Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Ser Cys Glu Gly Asp Val Pro Gly Ile Leu  
 450 455 460  
 Asp Leu Ser Thr Lys Tyr Arg Leu Met Asp Asn Leu Pro Gln Leu Cys  
 465 470 475 480  
 Ser His Leu His Ser Arg Asp His Gly Leu Gln Glu Pro Gly Gln His  
 485 490 495  
 Thr Arg Gln Gly Ser Arg Arg Asn Tyr Phe Arg Ser Lys Ser Gly Arg  
 500 505 510  
 Ser Leu Tyr Val Ala Ile Cys Asn Met His Gln Phe Ile Asp Glu Glu  
 515 520 525  
 Pro Asp Trp Phe Glu Lys Gln Phe Val Pro Phe His Pro Pro Pro Leu  
 530 535 540  
 Arg Tyr Arg Glu Pro Val Leu Glu Lys Phe Asp Ser Gly Leu Val Leu  
 545 550 555 560  
 Asn Asp Val Met Cys Lys Pro Gly Pro Glu Ser Asp Phe Cys Leu Lys  
 565 570 575  
 Val Glu Ala Ala Val Leu Gly Ala Thr Gly Pro Ala Asp Ser Gln His  
 580 585 590  
 Glu Ser Gln His Gly Gly Leu Asp Gln Asp Gly Glu Ala Arg Pro Ala  
 595 600 605

ES 2 662 326 T3

Leu Asp Gly Ser Ala Ala Leu Gln Pro Leu Leu His Thr Val Lys Ala  
 610 615 620  
 Gly Ser Pro Ser Asp Met Pro Arg Asp Ser Gly Ile Tyr Asp Ser Ser  
 625 630 635 640  
 Val Pro Ser Ser Glu Leu Ser Leu Pro Leu Met Glu Gly Leu Ser Thr  
 645 650 655  
 Asp Gln Thr Glu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Ser Val Ser Ser Ser Ser  
 660 665 670  
 Gly Leu Gly Glu Glu Glu Pro Pro Ala Leu Pro Ser Lys Leu Leu Ser  
 675 680 685  
 Ser Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Cys Arg Ser Tyr Thr Asp Glu  
 690 695 700  
 Leu His Ala Val Ala Pro Leu  
 705 710

<210> 10  
 <211> 667  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 10

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

10

ES 2 662 326 T3

	130					135						140			
Ile	Ser	His	Lys	Gly	Leu	Arg	Ser	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Ser	Asp	Pro
145					150					155					160
Glu	Thr	Trp	Glu	Ser	Leu	Pro	Arg	Leu	Asp	Ser	Gln	Arg	His	Gly	Gly
				165					170					175	
Pro	Glu	Phe	Ser	Phe	Asp	Leu	Leu	Pro	Glu	Ala	Arg	Ala	Ile	Arg	Val
			180					185					190		
Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Ser	Val	Arg	Leu	Cys	His	Gln	Trp
		195					200					205			
Ala	Leu	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Ser	Ser	Pro	Tyr	Asp	Val	Gln	Lys	Ile
	210					215					220				
Val	Ser	Gly	Gly	His	Thr	Val	Glu	Leu	Pro	Tyr	Glu	Phe	Leu	Leu	Pro
225					230					235					240
Cys	Leu	Cys	Ile	Glu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Val	Arg	Arg
				245					250					255	
Lys	Lys	Cys	Pro	Phe	Gln	Ser	Trp	Pro	Glu	Ala	Tyr	Gly	Ser	Asp	Phe
			260					265					270		
Trp	Lys	Ser	Val	His	Phe	Thr	Asp	Tyr	Ser	Gln	His	Thr	Gln	Met	Val
		275					280					285			
Met	Ala	Leu	Thr	Leu	Arg	Cys	Pro	Leu	Lys	Leu	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys
	290					295					300				
Gln	Arg	His	Asp	Trp	His	Thr	Leu	Cys	Lys	Asp	Leu	Pro	Asn	Ala	Thr
305					310					315					320
Ala	Arg	Glu	Ser	Asp	Gly	Trp	Tyr	Val	Leu	Glu	Lys	Val	Asp	Leu	His
				325					330					335	
Pro	Gln	Leu	Cys	Phe	Lys	Phe	Ser	Phe	Gly	Asn	Ser	Ser	His	Val	Glu
			340					345					350		
Cys	Pro	His	Gln	Thr	Gly	Ser	Leu	Thr	Ser	Trp	Asn	Val	Ser	Met	Asp
		355					360					365			
Thr	Gln	Ala	Gln	Gln	Leu	Ile	Leu	His	Phe	Ser	Ser	Arg	Met	His	Ala
	370					375					380				
Thr	Phe	Ser	Ala	Ala	Trp	Ser	Leu	Pro	Gly	Leu	Gly	Gln	Asp	Thr	Leu
385					390					395					400
Val	Pro	Pro	Val	Tyr	Thr	Val	Ser	Gln	Ala	Arg	Gly	Ser	Ser	Pro	Val

ES 2 662 326 T3

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

- <210> 11
- <211> 629
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 11

ES 2 662 326 T3

Met Asn Gln Val Thr Ile Gln Trp Asp Ala Val Ile Ala Leu Tyr Ile  
 1 5 10 15

Leu Phe Ser Trp Cys His Gly Gly Ile Thr Asn Ile Asn Cys Ser Gly  
 20 25 30

His Ile Trp Val Glu Pro Ala Thr Ile Phe Lys Met Gly Met Asn Ile  
 35 40 45

Ser Ile Tyr Cys Gln Ala Ala Ile Lys Asn Cys Gln Pro Arg Lys Leu  
 50 55 60

His Phe Tyr Lys Asn Gly Ile Lys Glu Arg Phe Gln Ile Thr Arg Ile  
 65 70 75 80

Asn Lys Thr Thr Ala Arg Leu Trp Tyr Lys Asn Phe Leu Glu Pro His  
 85 90 95

Ala Ser Met Tyr Cys Thr Ala Glu Cys Pro Lys His Phe Gln Glu Thr  
 100 105 110

Leu Ile Cys Gly Lys Asp Ile Ser Ser Gly Tyr Pro Pro Asp Ile Pro  
 115 120 125

Asp Glu Val Thr Cys Val Ile Tyr Glu Tyr Ser Gly Asn Met Thr Cys  
 130 135 140

Thr Trp Asn Ala Gly Lys Leu Thr Tyr Ile Asp Thr Lys Tyr Val Val  
 145 150 155 160

His Val Lys Ser Leu Glu Thr Glu Glu Glu Gln Gln Tyr Leu Thr Ser  
 165 170 175

Ser Tyr Ile Asn Ile Ser Thr Asp Ser Leu Gln Gly Gly Lys Lys Tyr  
 180 185 190

Leu Val Trp Val Gln Ala Ala Asn Ala Leu Gly Met Glu Glu Ser Lys  
 195 200 205

Gln Leu Gln Ile His Leu Asp Asp Ile Val Ile Pro Ser Ala Ala Val  
 210 215 220

Ile Ser Arg Ala Glu Thr Ile Asn Ala Thr Val Pro Lys Thr Ile Ile  
 225 230 235 240

Tyr Trp Asp Ser Gln Thr Thr Ile Glu Lys Val Ser Cys Glu Met Arg  
 245 250 255

ES 2 662 326 T3

Tyr Lys Ala Thr Thr Asn Gln Thr Trp Asn Val Lys Glu Phe Asp Thr  
 260 265 270  
 Asn Phe Thr Tyr Val Gln Gln Ser Glu Phe Tyr Leu Glu Pro Asn Ile  
 275 280 285  
 Lys Tyr Val Phe Gln Val Arg Cys Gln Glu Thr Gly Lys Arg Tyr Trp  
 290 295 300  
 Gln Pro Trp Ser Ser Leu Phe Phe His Lys Thr Pro Glu Thr Val Pro  
 305 310 315 320  
 Gln Val Thr Ser Lys Ala Phe Gln His Asp Thr Trp Asn Ser Gly Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly His Leu Thr Ser Asp Asn Arg Gly  
 340 345 350  
 Asp Ile Gly Leu Leu Leu Gly Met Ile Val Phe Ala Val Met Leu Ser  
 355 360 365  
 Ile Leu Ser Leu Ile Gly Ile Phe Asn Arg Ser Phe Arg Thr Gly Ile  
 370 375 380  
 Lys Arg Arg Ile Leu Leu Leu Ile Pro Lys Trp Leu Tyr Glu Asp Ile  
 385 390 395 400  
 Pro Asn Met Lys Asn Ser Asn Val Val Lys Met Leu Gln Glu Asn Ser  
 405 410 415  
 Glu Leu Met Asn Asn Asn Ser Ser Glu Gln Val Leu Tyr Val Asp Pro  
 420 425 430  
 Met Ile Thr Glu Ile Lys Glu Ile Phe Ile Pro Glu His Lys Pro Thr  
 435 440 445  
 Asp Tyr Lys Lys Glu Asn Thr Gly Pro Leu Glu Thr Arg Asp Tyr Pro  
 450 455 460  
 Gln Asn Ser Leu Phe Asp Asn Thr Thr Val Val Tyr Ile Pro Asp Leu  
 465 470 475 480  
 Asn Thr Gly Tyr Lys Pro Gln Ile Ser Asn Phe Leu Pro Glu Gly Ser  
 485 490 495  
 His Leu Ser Asn Asn Asn Glu Ile Thr Ser Leu Thr Leu Lys Pro Pro  
 500 505 510  
 Val Asp Ser Leu Asp Ser Gly Asn Asn Pro Arg Leu Gln Lys His Pro  
 515 520 525

ES 2 662 326 T3

Asn Phe Ala Phe Ser Val Ser Ser Val Asn Ser Leu Ser Asn Thr Ile  
 530 535 540

Phe Leu Gly Glu Leu Ser Leu Ile Leu Asn Gln Gly Glu Cys Ser Ser  
 545 550 555 560

Pro Asp Ile Gln Asn Ser Val Glu Glu Glu Thr Thr Met Leu Leu Glu  
 565 570 575

Asn Asp Ser Pro Ser Glu Thr Ile Pro Glu Gln Thr Leu Leu Pro Asp  
 580 585 590

Glu Phe Val Ser Cys Leu Gly Ile Val Asn Glu Glu Leu Pro Ser Ile  
 595 600 605

Asn Thr Tyr Phe Pro Gln Asn Ile Leu Glu Ser His Phe Asn Arg Ile  
 610 615 620

Ser Leu Leu Glu Lys  
 625

<210> 12  
 <211> 228  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 12

Met Pro Val Lys Gly Gly Thr Lys Cys Ile Lys Tyr Leu Leu Phe Gly  
 1 5 10 15

Phe Asn Phe Ile Phe Trp Leu Ala Gly Ile Ala Val Leu Ala Ile Gly  
 20 25 30

Leu Trp Leu Arg Phe Asp Ser Gln Thr Lys Ser Ile Phe Glu Gln Glu  
 35 40 45

Thr Asn Asn Asn Asn Ser Ser Phe Tyr Thr Gly Val Tyr Ile Leu Ile  
 50 55 60

Gly Ala Gly Ala Leu Met Met Leu Val Gly Phe Leu Gly Cys Cys Gly  
 65 70 75 80

Ala Val Gln Glu Ser Gln Cys Met Leu Gly Leu Phe Phe Gly Phe Leu  
 85 90 95

Leu Val Ile Phe Ala Ile Glu Ile Ala Ala Ala Ile Trp Gly Tyr Ser  
 100 105 110

His Lys Asp Glu Val Ile Lys Glu Val Gln Glu Phe Tyr Lys Asp Thr  
 115 120 125

10

ES 2 662 326 T3

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

<210> 13  
 <211> 236  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 13

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

10

ES 2 662 326 T3

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

<210> 14  
 <211> 238  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 14

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

10

ES 2 662 326 T3

130 135 140

Cys Cys Gly Ala Ala Asn Tyr Thr Asp Trp Glu Lys Ile Pro Ser Met  
 145 150 155 160

Ser Lys Asn Arg Val Pro Asp Ser Cys Cys Ile Asn Val Thr Val Gly  
 165 170 175

Cys Gly Ile Asn Phe Asn Glu Lys Ala Ile His Lys Glu Gly Cys Val  
 180 185 190

Glu Lys Ile Gly Gly Trp Leu Arg Lys Asn Val Leu Val Val Ala Ala  
 195 200 205

Ala Ala Leu Gly Ile Ala Phe Val Glu Val Leu Gly Ile Val Phe Ala  
 210 215 220

Cys Cys Leu Val Lys Ser Ile Arg Ser Gly Tyr Glu Val Met  
 225 230 235

<210> 15  
 <211> 1106  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 15

Met Arg Leu Pro Gly Ala Met Pro Ala Leu Ala Leu Lys Gly Glu Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Glu Pro Gln Ile Ser Gln Gly  
 20 25 30

Leu Val Val Thr Pro Pro Gly Pro Glu Leu Val Leu Asn Val Ser Ser  
 35 40 45

Thr Phe Val Leu Thr Cys Ser Gly Ser Ala Pro Val Val Trp Glu Arg  
 50 55 60

Met Ser Gln Glu Pro Pro Gln Glu Met Ala Lys Ala Gln Asp Gly Thr  
 65 70 75 80

Phe Ser Ser Val Leu Thr Leu Thr Asn Leu Thr Gly Leu Asp Thr Gly  
 85 90 95

Glu Tyr Phe Cys Thr His Asn Asp Ser Arg Gly Leu Glu Thr Asp Glu  
 100 105 110

Arg Lys Arg Leu Tyr Ile Phe Val Pro Asp Pro Thr Val Gly Phe Leu  
 115 120 125

Pro Asn Asp Ala Glu Glu Leu Phe Ile Phe Leu Thr Glu Ile Thr Glu  
 130 135 140

10

ES 2 662 326 T3

Ile Thr Ile Pro Cys Arg Val Thr Asp Pro Gln Leu Val Val Thr Leu  
 145 150 155 160

His Glu Lys Lys Gly Asp Val Ala Leu Pro Val Pro Tyr Asp His Gln  
 165 170 175

Arg Gly Phe Ser Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Ile Cys Lys Thr  
 180 185 190

Thr Ile Gly Asp Arg Glu Val Asp Ser Asp Ala Tyr Tyr Val Tyr Arg  
 195 200 205

Leu Gln Val Ser Ser Ile Asn Val Ser Val Asn Ala Val Gln Thr Val  
 210 215 220

Val Arg Gln Gly Glu Asn Ile Thr Leu Met Cys Ile Val Ile Gly Asn  
 225 230 235

Glu Val Val Asn Phe Glu Trp Thr Tyr Pro Arg Lys Glu Ser Gly Arg  
 245 250 255

Leu Val Glu Pro Val Thr Asp Phe Leu Leu Asp Met Pro Tyr His Ile  
 260 265 270

Arg Ser Ile Leu His Ile Pro Ser Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Thr  
 275 280 285

Tyr Thr Cys Asn Val Thr Glu Ser Val Asn Asp His Gln Asp Glu Lys  
 290 295 300

Ala Ile Asn Ile Thr Val Val Glu Ser Gly Tyr Val Arg Leu Leu Gly  
 305 310 315 320

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

Gln Val Val Phe Glu Ala Tyr Pro Pro Pro Thr Val Leu Trp Phe Lys  
 340 345 350

Asp Asn Arg Thr Leu Gly Asp Ser Ser Ala Gly Glu Ile Ala Leu Ser  
 355 360 365

Thr Arg Asn Val Ser Glu Thr Arg Tyr Val Ser Glu Leu Thr Leu Val  
 370 375 380

Arg Val Lys Val Ala Glu Ala Gly His Tyr Thr Met Arg Ala Phe His  
 385 390 395 400

Glu Asp Ala Glu Val Gln Leu Ser Phe Gln Leu Gln Ile Asn Val Pro  
 405 410 415

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln Val Asp Glu Glu  
 965 970 975

Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser Gln Ala Arg Leu  
 980 985 990

Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr Ser Ser Val Leu  
 995 1000 1005

Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp Tyr Ile Ile  
 1010 1015 1020

Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly Pro Leu  
 1025 1030 1035

Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val Asn  
 1040 1045 1050

Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp  
 1055 1060 1065

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu  
 1070 1075 1080

Pro Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg  
 1085 1090 1095

Ala Glu Ala Glu Asp Ser Phe Leu  
 1100 1105

<210> 16  
 <211> 1089  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 16

Met Gly Thr Ser His Pro Ala Phe Leu Val Leu Gly Cys Leu Leu Thr  
 1 5 10 15

Gly Leu Ser Leu Ile Leu Cys Gln Leu Ser Leu Pro Ser Ile Leu Pro  
 20 25 30

Asn Glu Asn Glu Lys Val Val Gln Leu Asn Ser Ser Phe Ser Leu Arg  
 35 40 45

Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro Met Ser Glu Glu  
 50 55 60

Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu Asn Asn Ser Gly Leu  
 65 70 75 80

10

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

Asn Leu Thr Leu Ile Glu Asn Leu Thr Glu Ile Thr Thr Asp Val Glu  
 355 360 365  
 Lys Ile Gln Glu Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Leu Lys Leu Ile Arg Ala  
 370 375 380  
 Lys Glu Glu Asp Ser Gly His Tyr Thr Ile Val Ala Gln Asn Glu Asp  
 385 390 395 400  
 Ala Val Lys Ser Tyr Thr Phe Glu Leu Leu Thr Gln Val Pro Ser Ser  
 405 410 415  
 Ile Leu Asp Leu Val Asp Asp His His Gly Ser Thr Gly Gly Gln Thr  
 420 425 430  
 Val Arg Cys Thr Ala Glu Gly Thr Pro Leu Pro Asp Ile Glu Trp Met  
 435 440 445  
 Ile Cys Lys Asp Ile Lys Lys Cys Asn Asn Glu Thr Ser Trp Thr Ile  
 450 455 460  
 Leu Ala Asn Asn Val Ser Asn Ile Ile Thr Glu Ile His Ser Arg Asp  
 465 470 475 480  
 Arg Ser Thr Val Glu Gly Arg Val Thr Phe Ala Lys Val Glu Glu Thr  
 485 490 495  
 Ile Ala Val Arg Cys Leu Ala Lys Asn Leu Leu Gly Ala Glu Asn Arg  
 500 505 510  
 Glu Leu Lys Leu Val Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu Leu Thr Val Ala  
 515 520 525  
 Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val  
 530 535 540  
 Leu Val Val Ile Trp Lys Gln Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Arg  
 545 550 555 560  
 Val Ile Glu Ser Ile Ser Pro Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp  
 565 570 575  
 Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Arg Trp Glu Phe Pro Arg Asp Gly  
 580 585 590  
 Leu Val Leu Gly Arg Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Val  
 595 600 605  
 Glu Gly Thr Ala Tyr Gly Leu Ser Arg Ser Gln Pro Val Met Lys Val  
 610 615 620

ES 2 662 326 T3

Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala  
625 630 635 640

Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Thr His Leu Gly Pro His Leu Asn  
645 650 655

Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Ser Gly Pro Ile Tyr Ile  
660 665 670

Ile Thr Glu Tyr Cys Phe Tyr Gly Asp Leu Val Asn Tyr Leu His Lys  
675 680 685

Asn Arg Asp Ser Phe Leu Ser His His Pro Glu Lys Pro Lys Lys Glu  
690 695 700

Leu Asp Ile Phe Gly Leu Asn Pro Ala Asp Glu Ser Thr Arg Ser Tyr  
705 710 715 720

Val Ile Leu Ser Phe Glu Asn Asn Gly Asp Tyr Met Asp Met Lys Gln  
725 730 735

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

Lys Tyr Ser Asp Ile Gln Arg Ser Leu Tyr Asp Arg Pro Ala Ser Tyr  
755 760 765

Lys Lys Lys Ser Met Leu Asp Ser Glu Val Lys Asn Leu Leu Ser Asp  
770 775 780

Asp Asn Ser Glu Gly Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ser Phe Thr Tyr  
785 790 795 800

Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His  
805 810 815

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Ala Gln Gly Lys Ile Val  
820 825 830

Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met His Asp Ser Asn  
835 840 845

Tyr Val Ser Lys Gly Ser Thr Phe Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro  
850 855 860

Glu Ser Ile Phe Asp Asn Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser  
865 870 875 880

Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Thr Pro Tyr  
885 890 895

ES 2 662 326 T3

Pro Gly Met Met Val Asp Ser Thr Phe Tyr Asn Lys Ile Lys Ser Gly  
 900 905 910

Tyr Arg Met Ala Lys Pro Asp His Ala Thr Ser Glu Val Tyr Glu Ile  
 915 920 925

Met Val Lys Cys Trp Asn Ser Glu Pro Glu Lys Arg Pro Ser Phe Tyr  
 930 935 940

His Leu Ser Glu Ile Val Glu Asn Leu Leu Pro Gly Gln Tyr Lys Lys  
 945 950 955 960

Ser Tyr Glu Lys Ile His Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp His Pro Ala  
 965 970 975

Val Ala Arg Met Arg Val Asp Ser Asp Asn Ala Tyr Ile Gly Val Thr  
 980 985 990

Tyr Lys Asn Glu Glu Asp Lys Leu Lys Asp Trp Glu Gly Gly Leu Asp  
 995 1000 1005

Glu Gln Arg Leu Ser Ala Asp Ser Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Pro  
 1010 1015 1020

Asp Ile Asp Pro Val Pro Glu Glu Glu Asp Leu Gly Lys Arg Asn  
 1025 1030 1035

Arg His Ser Ser Gln Thr Ser Glu Glu Ser Ala Ile Glu Thr Gly  
 1040 1045 1050

Ser Ser Ser Ser Thr Phe Ile Lys Arg Glu Asp Glu Thr Ile Glu  
 1055 1060 1065

Asp Ile Asp Met Met Asp Asp Ile Gly Ile Asp Ser Ser Asp Leu  
 1070 1075 1080

Val Glu Asp Ser Phe Leu  
 1085

<210> 17  
 <211> 1356  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 17

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu  
 1 5 10 15

Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro  
 20 25 30

10

ES 2 662 326 T3

Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr  
 35 40 45  
 Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro  
 50 55 60  
 Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser  
 65 70 75 80  
 Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn  
 85 90 95  
 Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser  
 100 105 110  
 Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser  
 115 120 125  
 Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys  
 130 135 140  
 Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser  
 145 150 155 160  
 Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg  
 165 170 175  
 Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile  
 180 185 190  
 Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser  
 195 200 205  
 Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr  
 210 215 220  
 Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile  
 245 250 255  
 Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu  
 260 265 270  
 Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe  
 275 280 285  
 Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu  
 290 295 300

ES 2 662 326 T3

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr  
 305 310 315 320  
 Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met  
 325 330 335  
 Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala  
 340 345 350  
 Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly  
 355 360 365  
 Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr  
 370 375 380  
 Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu  
 385 390 395 400  
 Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val  
 405 410 415  
 Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val  
 420 425 430  
 Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr  
 435 440 445  
 Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu  
 450 455 460  
 Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr  
 465 470 475 480  
 Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys  
 485 490 495  
 Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys  
 500 505 510  
 Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr  
 515 520 525  
 Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser  
 530 535 540  
 Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln  
 545 550 555 560  
 Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser  
 565 570 575

ES 2 662 326 T3

Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro  
 580 585 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr  
 595 600 605

Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile  
 610 615 620

Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr  
 625 630 635 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val  
 645 650 655

Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn  
 660 665 670

Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys  
 675 680 685

Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn  
 690 695 700

Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg  
 705 710 715 720

Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr  
 725 730 735

Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe  
 740 745 750

Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu  
 755 760 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile  
 770 775 780

Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly  
 785 790 795 800

Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His  
 805 810 815

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp  
 820 825 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val  
 835 840 845

ES 2 662 326 T3

Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr  
850 855 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg  
865 870 875 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu  
885 890 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu  
900 905 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu  
915 920 925

Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg  
930 935 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys  
945 950 955 960

Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly  
965 970 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro  
980 985 990

Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr  
995 1000 1005

Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys  
1010 1015 1020

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu  
1025 1030 1035

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile  
1040 1045 1050

Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro  
1055 1060 1065

Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr  
1070 1075 1080

Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile  
1085 1090 1095

Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu  
1100 1105 1110

ES 2 662 326 T3

Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro  
 1115 1120 1125  
 Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp  
 1130 1135 1140  
 His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu  
 1145 1150 1155  
 His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys  
 1160 1165 1170  
 Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu  
 1175 1180 1185  
 Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu  
 1190 1195 1200  
 Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala  
 1205 1210 1215  
 Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro  
 1220 1225 1230  
 Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu  
 1235 1240 1245  
 Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val  
 1250 1255 1260  
 Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu  
 1265 1270 1275  
 Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser  
 1280 1285 1290  
 Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly  
 1295 1300 1305  
 Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu  
 1310 1315 1320  
 Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser  
 1325 1330 1335  
 Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser  
 1340 1345 1350  
 Pro Pro Val  
 1355

<210> 18  
 <211> 1210  
 <212> PRT

5

ES 2 662 326 T3

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

ES 2 662 326 T3

			245						250					255			
Glu	Ala	Thr	Cys 260	Lys	Asp	Thr	Cys	Pro 265	Pro	Leu	Met	Leu	Tyr 270	Asn	Pro		
Thr	Thr	Tyr 275	Gln	Met	Asp	Val	Asn 280	Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr 285	Ser	Phe	Gly		
Ala	Thr 290	Cys	Val	Lys	Lys	Cys 295	Pro	Arg	Asn	Tyr	Val 300	Val	Thr	Asp	His		
Gly 305	Ser	Cys	Val	Arg	Ala 310	Cys	Gly	Ala	Asp	Ser 315	Tyr	Glu	Met	Glu	Glu 320		
Asp	Gly	Val	Arg	Lys 325	Cys	Lys	Lys	Cys	Glu 330	Gly	Pro	Cys	Arg	Lys 335	Val		
Cys	Asn	Gly	Ile 340	Gly	Ile	Gly	Glu	Phe 345	Lys	Asp	Ser	Leu	Ser 350	Ile	Asn		
Ala	Thr	Asn 355	Ile	Lys	His	Phe	Lys 360	Asn	Cys	Thr	Ser	Ile 365	Ser	Gly	Asp		
Leu	His 370	Ile	Leu	Pro	Val	Ala 375	Phe	Arg	Gly	Asp	Ser 380	Phe	Thr	His	Thr		
Pro 385	Pro	Leu	Asp	Pro	Gln 390	Glu	Leu	Asp	Ile	Leu 395	Lys	Thr	Val	Lys	Glu 400		
Ile	Thr	Gly	Phe	Leu 405	Leu	Ile	Gln	Ala	Trp 410	Pro	Glu	Asn	Arg	Thr 415	Asp		
Leu	His	Ala	Phe 420	Glu	Asn	Leu	Glu	Ile 425	Ile	Arg	Gly	Arg	Thr 430	Lys	Gln		
His	Gly	Gln 435	Phe	Ser	Leu	Ala	Val 440	Val	Ser	Leu	Asn	Ile 445	Thr	Ser	Leu		
Gly	Leu 450	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu 455	Ile	Ser	Asp	Gly	Asp 460	Val	Ile	Ile	Ser		
Gly 465	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys 470	Tyr	Ala	Asn	Thr	Ile 475	Asn	Trp	Lys	Lys	Leu 480		
Phe	Gly	Thr	Ser	Gly 485	Gln	Lys	Thr	Lys	Ile 490	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly 495	Glu		
Asn	Ser	Cys	Lys 500	Ala	Thr	Gly	Gln	Val 505	Cys	His	Ala	Leu	Cys 510	Ser	Pro		
Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Arg	Asn		

ES 2 662 326 T3

	515						520							525					
Val	Ser 530	Arg	Gly	Arg	Glu	Cys 535	Val	Asp	Lys	Cys	Asn 540	Leu	Leu	Glu	Gly				
Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Val 550	Glu	Asn	Ser	Glu	Cys 555	Ile	Gln	Cys	His	Pro	560			
Glu	Cys	Leu	Pro	Gln 565	Ala	Met	Asn	Ile	Thr 570	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro	575			
Asp	Asn	Cys	Ile 580	Gln	Cys	Ala	His	Tyr 585	Ile	Asp	Gly	Pro	His 590	Cys	Val				
Lys	Thr	Cys 595	Pro	Ala	Gly	Val	Met 600	Gly	Glu	Asn	Asn	Thr 605	Leu	Val	Trp				
Lys	Tyr 610	Ala	Asp	Ala	Gly	His 615	Val	Cys	His	Leu	Cys 620	His	Pro	Asn	Cys				
Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly 630	Pro	Gly	Leu	Glu	Gly 635	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly 640				
Pro	Lys	Ile	Pro	Ser 645	Ile	Ala	Thr	Gly	Met 650	Val	Gly	Ala	Leu	Leu 655	Leu				
Leu	Leu	Val	Val 660	Ala	Leu	Gly	Ile	Gly 665	Leu	Phe	Met	Arg	Arg 670	Arg	His				
Ile	Val	Arg 675	Lys	Arg	Thr	Leu	Arg 680	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu 685	Arg	Glu	Leu				
Val	Glu 690	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser 695	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn 700	Gln	Ala	Leu	Leu				
Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr 710	Glu	Phe	Lys	Lys	Ile 715	Lys	Val	Leu	Gly	Ser 720				
Gly	Ala	Phe	Gly	Thr 725	Val	Tyr	Lys	Gly	Leu 730	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly 735	Glu				
Lys	Val	Lys	Ile 740	Pro	Val	Ala	Ile	Lys 745	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala 750	Thr	Ser				
Pro	Lys	Ala 755	Asn	Lys	Glu	Ile	Leu 760	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val 765	Met	Ala	Ser				
Val	Asp 770	Asn	Pro	His	Val	Cys 775	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile 780	Cys	Leu	Thr	Ser				
Thr	Val	Gln	Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Met	Pro	Phe	Gly	Cys	Leu	Leu	Asp				



ES 2 662 326 T3

1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 19  
 <211> 610  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 19

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

10

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

Gly Gln Trp Thr Gln Gln Ile Pro Val Cys Glu Ala Phe Gln Cys Thr  
 355 360 365

Ala Leu Ser Asn Pro Glu Arg Gly Tyr Met Asn Cys Leu Pro Ser Ala  
 370 375 380

Ser Gly Ser Phe Arg Tyr Gly Ser Ser Cys Glu Phe Ser Cys Glu Gln  
 385 390 395 400

Gly Phe Val Leu Lys Gly Ser Lys Arg Leu Gln Cys Gly Pro Thr Gly  
 405 410 415

Glu Trp Asp Asn Glu Lys Pro Thr Cys Glu Ala Val Arg Cys Asp Ala  
 420 425 430 435

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

Gly Glu Phe Thr Tyr Lys Ser Ser Cys Ala Phe Ser Cys Glu Glu Gly  
 450 455 460

Phe Glu Leu His Gly Ser Thr Gln Leu Glu Cys Thr Ser Gln Gly Gln  
 465 470 475 480

Trp Thr Glu Glu Val Pro Ser Cys Gln Val Val Lys Cys Ser Ser Leu  
 485 490 495

Ala Val Pro Gly Lys Ile Asn Met Ser Cys Ser Gly Glu Pro Val Phe  
 500 505 510

Gly Thr Val Cys Lys Phe Ala Cys Pro Glu Gly Trp Thr Leu Asn Gly  
 515 520 525

Ser Ala Ala Arg Thr Cys Gly Ala Thr Gly His Trp Ser Gly Leu Leu  
 530 535 540

Pro Thr Cys Glu Ala Pro Thr Glu Ser Asn Ile Pro Leu Val Ala Gly  
 545 550 555 560

Leu Ser Ala Ala Gly Leu Ser Leu Leu Thr Leu Ala Pro Phe Leu Leu  
 565 570 575

Trp Leu Arg Lys Cys Leu Arg Lys Ala Lys Lys Phe Val Pro Ala Ser  
 580 585 590

Ser Cys Gln Ser Leu Glu Ser Asp Gly Ser Tyr Gln Lys Pro Ser Tyr  
 595 600 605

Ile Leu  
 610

<210> 20  
 <211> 830  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 662 326 T3

<400> 20

Met Ala Asn Cys Gln Ile Ala Ile Leu Tyr Gln Arg Phe Gln Arg Val  
 1 5 10 15

Val Phe Gly Ile Ser Gln Leu Leu Cys Phe Ser Ala Leu Ile Ser Glu  
 20 25 30

Leu Thr Asn Gln Lys Glu Val Ala Ala Trp Thr Tyr His Tyr Ser Thr  
 35 40 45

Lys Ala Tyr Ser Trp Asn Ile Ser Arg Lys Tyr Cys Gln Asn Arg Tyr  
 50 55 60

Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Asn Glu Ile Asp Tyr Leu Asn  
 65 70 75 80

Lys Val Leu Pro Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Trp Ile Gly Ile Arg Lys  
 85 90 95

Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu Thr Asn  
 100 105 110

Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn  
 115 120 125

Glu Asp Cys Val Glu Ile Tyr Ile Lys Ser Pro Ser Ala Pro Gly Lys  
 130 135 140

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

Ala Ser Cys Gln Asp Met Ser Cys Ser Lys Gln Gly Glu Cys Leu Glu  
 165 170 175

Thr Ile Gly Asn Tyr Thr Cys Ser Cys Tyr Pro Gly Phe Tyr Gly Pro  
 180 185 190

Glu Cys Glu Tyr Val Arg Glu Cys Gly Glu Leu Glu Leu Pro Gln His  
 195 200 205

Val Leu Met Asn Cys Ser His Pro Leu Gly Asn Phe Ser Phe Asn Ser  
 210 215 220

Gln Cys Ser Phe His Cys Thr Asp Gly Tyr Gln Val Asn Gly Pro Ser  
 225 230 235 240

5

ES 2 662 326 T3

Lys Leu Glu Cys Leu Ala Ser Gly Ile Trp Thr Asn Lys Pro Pro Gln  
 245 250 255  
 Cys Leu Ala Ala Gln Cys Pro Pro Leu Lys Ile Pro Glu Arg Gly Asn  
 260 265 270  
 Met Thr Cys Leu His Ser Ala Lys Ala Phe Gln His Gln Ser Ser Cys  
 275 280 285  
 Ser Phe Ser Cys Glu Glu Gly Phe Ala Leu Val Gly Pro Glu Val Val  
 290 295 300  
 Gln Cys Thr Ala Ser Gly Val Trp Thr Ala Pro Ala Pro Val Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Ala Val Gln Cys Gln His Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gly Thr Met Asp  
 325 330 335  
 Cys Val His Pro Leu Thr Ala Phe Ala Tyr Gly Ser Ser Cys Lys Phe  
 340 345 350  
 Glu Cys Gln Pro Gly Tyr Arg Val Arg Gly Leu Asp Met Leu Arg Cys  
 355 360 365  
 Ile Asp Ser Gly His Trp Ser Ala Pro Leu Pro Thr Cys Glu Ala Ile  
 370 375 380  
 Ser Cys Glu Pro Leu Glu Ser Pro Val His Gly Ser Met Asp Cys Ser  
 385 390 395 400  
 Pro Ser Leu Arg Ala Phe Gln Tyr Asp Thr Asn Cys Ser Phe Arg Cys  
 405 410 415  
 Ala Glu Gly Phe Met Leu Arg Gly Ala Asp Ile Val Arg Cys Asp Asn  
 420 425 430  
 Leu Gly Gln Trp Thr Ala Pro Ala Pro Val Cys Gln Ala Leu Gln Cys  
 435 440 445  
 Gln Asp Leu Pro Val Pro Asn Glu Ala Arg Val Asn Cys Ser His Pro  
 450 455 460  
 Phe Gly Ala Phe Arg Tyr Gln Ser Val Cys Ser Phe Thr Cys Asn Glu  
 465 470 475 480  
 Gly Leu Leu Leu Val Gly Ala Ser Val Leu Gln Cys Leu Ala Thr Gly  
 485 490 495  
 Asn Trp Asn Ser Val Pro Pro Glu Cys Gln Ala Ile Pro Cys Thr Pro  
 500 505 510

ES 2 662 326 T3

Leu Leu Ser Pro Gln Asn Gly Thr Met Thr Cys Val Gln Pro Leu Gly  
 515 520 525  
 Ser Ser Ser Tyr Lys Ser Thr Cys Gln Phe Ile Cys Asp Glu Gly Tyr  
 530 535 540  
 Ser Leu Ser Gly Pro Glu Arg Leu Asp Cys Thr Arg Ser Gly Arg Trp  
 545 550 555 560 565  
 Thr Asp Ser Pro Pro Met Cys Glu Ala Ile Lys Cys Pro Glu Leu Phe  
 565 570 575  
 Ala Pro Glu Gln Gly Ser Leu Asp Cys Ser Asp Thr Arg Gly Glu Phe  
 580 585 590  
 Asn Val Gly Ser Thr Cys His Phe Ser Cys Asp Asn Gly Phe Lys Leu  
 595 600 605  
 Glu Gly Pro Asn Asn Val Glu Cys Thr Thr Ser Gly Arg Trp Ser Ala  
 610 615 620  
 Thr Pro Pro Thr Cys Lys Gly Ile Ala Ser Leu Pro Thr Pro Gly Val  
 625 630 635 640  
 Gln Cys Pro Ala Leu Thr Thr Pro Gly Gln Gly Thr Met Tyr Cys Arg  
 645 650 655  
 His His Pro Gly Thr Phe Gly Phe Asn Thr Thr Cys Tyr Phe Gly Cys  
 660 665 670  
 Asn Ala Gly Phe Thr Leu Ile Gly Asp Ser Thr Leu Ser Cys Arg Pro  
 675 680 685  
 Ser Gly Gln Trp Thr Ala Val Thr Pro Ala Cys Arg Ala Val Lys Cys  
 690 695 700  
 Ser Glu Leu His Val Asn Lys Pro Ile Ala Met Asn Cys Ser Asn Leu  
 705 710 715 720  
 Trp Gly Asn Phe Ser Tyr Gly Ser Ile Cys Ser Phe His Cys Leu Glu  
 725 730 735  
 Gly Gln Leu Leu Asn Gly Ser Ala Gln Thr Ala Cys Gln Glu Asn Gly  
 740 745 750  
 His Trp Ser Thr Thr Val Pro Thr Cys Gln Ala Gly Pro Leu Thr Ile  
 755 760 765  
 Gln Glu Ala Leu Thr Tyr Phe Gly Gly Ala Val Ala Ser Thr Ile Gly  
 770 775 780

ES 2 662 326 T3

Leu Ile Met Gly Gly Thr Leu Leu Ala Leu Leu Arg Lys Arg Phe Arg  
785 790 795 800

Gln Lys Asp Asp Gly Lys Cys Pro Leu Asn Pro His Ser His Leu Gly  
805 810 815

Thr Tyr Gly Val Phe Thr Asn Ala Ala Phe Asp Pro Ser Pro  
820 825 830

<210> 21  
<211> 385  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Gly Cys Arg Arg Thr Arg Glu Gly Pro Ser Lys Ala Met Ile Phe  
1 5 10 15

Pro Trp Lys Cys Gln Ser Thr Gln Arg Asp Leu Trp Asn Ile Phe Lys  
20 25 30

Leu Trp Gly Trp Thr Met Leu Cys Cys Asp Phe Leu Ala His His Gly  
35 40 45

Thr Asp Cys Trp Thr Tyr His Tyr Ser Glu Lys Pro Met Asn Trp Gln  
50 55 60

Arg Ala Arg Arg Phe Cys Arg Asp Asn Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile  
65 70 75 80

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

Arg Ser Tyr Tyr Trp Ile Gly Ile Arg Lys Ile Gly Gly Ile Trp Thr  
100 105 110

Trp Val Gly Thr Asn Lys Ser Leu Thr Glu Glu Ala Glu Asn Trp Gly  
115 120 125

Asp Gly Glu Pro Asn Asn Lys Lys Asn Lys Glu Asp Cys Val Glu Ile  
130 135 140

Tyr Ile Lys Arg Asn Lys Asp Ala Gly Lys Trp Asn Asp Asp Ala Cys  
145 150 155 160

His Lys Leu Lys Ala Ala Leu Cys Tyr Thr Ala Ser Cys Gln Pro Trp  
165 170 175

Ser Cys Ser Gly His Gly Glu Cys Val Glu Ile Ile Asn Asn Tyr Thr  
180 185 190

10

ES 2 662 326 T3

Cys Asn Cys Asp Val Gly Tyr Tyr Gly Pro Gln Cys Gln Phe Val Ile  
 195 200 205

Gln Cys Glu Pro Leu Glu Ala Pro Glu Leu Gly Thr Met Asp Cys Thr  
 210 215 220

His Pro Leu Gly Asn Phe Ser Phe Ser Ser Gln Cys Ala Phe Ser Cys  
 225 230 235 240

Ser Glu Gly Thr Asn Leu Thr Gly Ile Glu Glu Thr Thr Cys Gly Pro  
 245 250 255

Phe Gly Asn Trp Ser Ser Pro Glu Pro Thr Cys Gln Val Ile Gln Cys  
 260 265 270

Glu Pro Leu Ser Ala Pro Asp Leu Gly Ile Met Asn Cys Ser His Pro  
 275 280 285

Leu Ala Ser Phe Ser Phe Thr Ser Ala Cys Thr Phe Ile Cys Ser Glu  
 290 295 300

Gly Thr Glu Leu Ile Gly Lys Lys Lys Thr Ile Cys Glu Ser Ser Gly  
 305 310 315 320

Ile Trp Ser Asn Pro Ser Pro Ile Cys Gln Lys Leu Asp Lys Ser Phe  
 325 330 335

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

Val Met Val Thr Ala Phe Ser Gly Leu Ala Phe Ile Ile Trp Leu Ala  
 355 360 365

Arg Arg Leu Lys Lys Gly Lys Lys Ser Lys Arg Ser Met Asn Asp Pro  
 370 375 380

Tyr  
 385

<210> 22  
 <211> 411  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 22

Met Val Cys Phe Arg Leu Phe Pro Val Pro Gly Ser Gly Leu Val Leu  
 1 5 10 15

Val Cys Leu Val Leu Gly Ala Val Arg Ser Tyr Ala Leu Glu Leu Asn  
 20 25 30

Leu Thr Asp Ser Glu Asn Ala Thr Cys Leu Tyr Ala Lys Trp Gln Met

10

ES 2 662 326 T3

	35					40						45			
Asn	Phe	Thr	Val	Arg	Tyr	Glu	Thr	Thr	Asn	Lys	Thr	Tyr	Lys	Thr	Val
	50					55					60				
Thr	Ile	Ser	Asp	His	Gly	Thr	Val	Thr	Tyr	Asn	Gly	Ser	Ile	Cys	Gly
65					70					75				80	
Asp	Asp	Gln	Asn	Gly	Pro	Lys	Ile	Ala	Val	Gln	Phe	Gly	Pro	Gly	Phe
				85					90					95	
Ser	Trp	Ile	Ala	Asn	Phe	Thr	Lys	Ala	Ala	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ile	Asp
			100					105					110		
Ser	Val	Ser	Phe	Ser	Tyr	Asn	Thr	Gly	Asp	Asn	Thr	Thr	Phe	Pro	Asp
		115					120					125			
Ala	Glu	Asp	Lys	Gly	Ile	Leu	Thr	Val	Asp	Glu	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg
	130					135					140				
Ile	Pro	Leu	Asn	Asp	Leu	Phe	Arg	Cys	Asn	Ser	Leu	Ser	Thr	Leu	Glu
145					150					155					160
Lys	Asn	Asp	Val	Val	Gln	His	Tyr	Trp	Asp	Val	Leu	Val	Gln	Ala	Phe
				165					170					175	
Val	Gln	Asn	Gly	Thr	Val	Ser	Thr	Asn	Glu	Phe	Leu	Cys	Asp	Lys	Asp
			180					185					190		
Lys	Thr	Ser	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Ile	His	Thr	Thr	Val	Pro	Ser	Pro
		195					200					205			
Thr	Thr	Thr	Pro	Thr	Pro	Lys	Glu	Lys	Pro	Glu	Ala	Gly	Thr	Tyr	Ser
	210					215					220				
Val	Asn	Asn	Gly	Asn	Asp	Thr	Cys	Leu	Leu	Ala	Thr	Met	Gly	Leu	Gln
225					230					235					240
Leu	Asn	Ile	Thr	Gln	Asp	Lys	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Asn	Ile	Asn	Pro
				245					250					255	
Asn	Thr	Thr	His	Ser	Thr	Gly	Ser	Cys	Arg	Ser	His	Thr	Ala	Leu	Leu
			260					265					270		
Arg	Leu	Asn	Ser	Ser	Thr	Ile	Lys	Tyr	Leu	Asp	Phe	Val	Phe	Ala	Val
		275					280					285			
Lys	Asn	Glu	Asn	Arg	Phe	Tyr	Leu	Lys	Glu	Val	Asn	Ile	Ser	Met	Tyr
	290					295					300				
Leu	Val	Asn	Gly	Ser	Val	Phe	Ser	Ile	Ala	Asn	Asn	Asn	Leu	Ser	Tyr



ES 2 662 326 T3

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly  
 145 150 155 160

His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His  
 165 170 175

Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala  
 180 185 190

Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu  
 195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala  
 210 215 220

Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr  
 225 230 235 240

Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val  
 245 250 255

Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly  
 260 265 270

Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu  
 275 280 285

Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys  
 290 295 300

Gln Glu Glu Phe Tyr Ala  
 305 310

5 <210> 24  
 <211> 172  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 24

Met Tyr Leu Asp Asn Ser Ser Ile Glu Glu Ala Ser Gly Val Tyr Pro  
 1 5 10 15

Ile Asp Asp Asp Asp Tyr Ala Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ala Asp Glu  
 20 25 30

Asp Val Glu Ser Pro Glu Leu Thr Thr Ser Arg Pro Leu Pro Lys Ile  
 35 40 45

Leu Leu Thr Ser Ala Ala Pro Lys Val Glu Thr Thr Thr Leu Asn Ile  
 50 55 60

15

ES 2 662 326 T3

Gln Asn Lys Ile Pro Ala Gln Thr Lys Ser Pro Glu Glu Thr Asp Lys  
 65 70 75 80  
 Glu Lys Val His Leu Ser Asp Ser Glu Arg Lys Met Asp Pro Ala Glu  
 85 90 95  
 Glu Asp Thr Asn Val Tyr Thr Glu Lys His Ser Asp Ser Leu Phe Lys  
 100 105 110  
 Arg Thr Glu Val Leu Ala Ala Val Ile Ala Gly Gly Val Ile Gly Phe  
 115 120 125  
 Leu Phe Ala Ile Phe Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Arg Met Arg Lys  
 130 135 140  
 Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Asp Leu Gly Glu Arg Lys Pro Ser Ser Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Tyr Gln Lys Ala Pro Thr Lys Glu Phe Tyr Ala  
 165 170

5 <210> 25  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 25

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

ES 2 662 326 T3

Leu Pro Ser Glu Arg Pro Thr Leu Glu Pro Ala Thr Ser Pro Leu Val  
 130 135 140  
 Val Thr Glu Val Pro Glu Glu Pro Ser Gln Arg Ala Thr Thr Val Ser  
 145 150 155 160  
 Thr Thr Met Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ser Thr Gly Asp Pro Thr Val  
 165 170 175  
 Ala Thr Val Pro Ala Thr Val Ala Thr Ala Thr Pro Ser Thr Pro Ala  
 180 185 190  
 Ala Pro Pro Phe Thr Ala Thr Thr Ala Val Ile Arg Thr Thr Gly Val  
 195 200 205  
 Arg Arg Leu Leu Pro Leu Pro Leu Thr Thr Val Ala Thr Ala Arg Ala  
 210 215 220  
 Thr Thr Pro Glu Ala Pro Ser Pro Pro Thr Thr Ala Ala Val Leu Asp  
 225 230 235 240  
 Thr Glu Ala Pro Thr Pro Arg Leu Val Ser Thr Ala Thr Ser Arg Pro  
 245 250 255  
 Arg Ala Leu Pro Arg Pro Ala Thr Thr Gln Glu Pro Asp Ile Pro Glu  
 260 265 270  
 Arg Ser Thr Leu Pro Leu Gly Thr Thr Ala Pro Gly Pro Thr Glu Val  
 275 280 285  
 Ala Gln Thr Pro Thr Pro Glu Thr Phe Leu Thr Thr Ile Arg Asp Glu  
 290 295 300  
 Pro Glu Val Pro Val Ser Gly Gly Pro Ser Gly Asp Phe Glu Leu Pro  
 305 310 315 320  
 Glu Glu Glu Thr Thr Gln Pro Asp Thr Ala Asn Glu Val Val Ala Val  
 325 330 335  
 Gly Gly Ala Ala Ala Lys Ala Ser Ser Pro Pro Gly Thr Leu Pro Lys  
 340 345 350  
 Gly Ala Arg Pro Gly Pro Gly Leu Leu Asp Asn Ala Ile Asp Ser Gly  
 355 360 365  
 Ser Ser Ala Ala Gln Leu Pro Gln Lys Ser Ile Leu Glu Arg Lys Glu  
 370 375 380  
 Val Leu Val Ala Val Ile Val Gly Gly Val Val Gly Ala Leu Phe Ala  
 385 390 395 400

ES 2 662 326 T3

Ala Phe Leu Val Thr Leu Leu Ile Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu  
 405 410 415

Gly Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Pro Lys Gln Ala Ser Val Thr Tyr Gln  
 420 425 430

Lys Pro Asp Lys Gln Glu Glu Phe Tyr Ala  
 435 440

<210> 26  
 <211> 198  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 26

Met Ala Pro Ala Arg Leu Phe Ala Leu Leu Leu Phe Phe Val Gly Gly  
 1 5 10 15

Val Ala Glu Ser Ile Arg Glu Thr Glu Val Ile Asp Pro Gln Asp Leu  
 20 25 30

Leu Glu Gly Arg Tyr Phe Ser Gly Ala Leu Pro Asp Asp Glu Asp Val  
 35 40 45

Val Gly Pro Gly Gln Glu Ser Asp Asp Phe Glu Leu Ser Gly Ser Gly  
 50 55 60

Asp Leu Asp Asp Leu Glu Asp Ser Met Ile Gly Pro Glu Val Val His  
 65 70 75 80

Pro Leu Val Pro Leu Asp Asn His Ile Pro Glu Arg Ala Gly Ser Gly  
 85 90 95

Ser Gln Val Pro Thr Glu Pro Lys Lys Leu Glu Glu Asn Glu Val Ile  
 100 105 110

Pro Lys Arg Ile Ser Pro Val Glu Glu Ser Glu Asp Val Ser Asn Lys  
 115 120 125

Val Ser Met Ser Ser Thr Val Gln Gly Ser Asn Ile Phe Glu Arg Thr  
 130 135 140

Glu Val Leu Ala Ala Leu Ile Val Gly Gly Ile Val Gly Ile Leu Phe  
 145 150 155 160

Ala Val Phe Leu Ile Leu Leu Leu Met Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp  
 165 170 175

Glu Gly Ser Tyr Asp Leu Gly Lys Lys Pro Ile Tyr Lys Lys Ala Pro  
 180 185 190

Thr Asn Glu Phe Tyr Ala

10

195

ES 2 662 326 T3

<210> 27  
 <211> 419  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 27

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

10

ES 2 662 326 T3

Val Lys Val Pro Met Asn Thr Val Asp Leu Gly Gln Pro Ile Glu Glu  
 245 250 255

Trp Arg Asp Leu Gln Gly Gly Glu Lys Glu Glu Pro Glu Lys Leu Gly  
 260 265 270

Asp Ile Cys Thr Ser Leu Arg Tyr Val Pro Thr Ala Gly Lys Leu Thr  
 275 280 285

Val Cys Ile Leu Glu Ala Lys Asn Leu Lys Lys Met Asp Val Gly Gly  
 290 295 300

Leu Ser Asp Pro Tyr Val Lys Ile His Leu Met Gln Asn Gly Lys Arg  
 305 310 315 320

Leu Lys Lys Lys Lys Thr Thr Val Lys Lys Lys Thr Leu Asn Pro Tyr  
 325 330 335

Phe Asn Glu Ser Phe Ser Phe Glu Ile Pro Phe Glu Gln Ile Gln Lys  
 340 345 350

Val Gln Val Val Val Thr Val Leu Asp Tyr Asp Lys Leu Gly Lys Asn  
 355 360 365

Glu Ala Ile Gly Lys Ile Phe Val Gly Ser Asn Ala Thr Gly Thr Glu  
 370 375 380

Leu Arg His Trp Ser Asp Met Leu Ala Asn Pro Arg Arg Pro Ile Ala  
 385 390 395 400

Gln Trp His Ser Leu Lys Pro Glu Glu Glu Val Asp Ala Leu Leu Gly  
 405 410 415

Lys Asn Lys

5 <210> 28  
 <211> 873  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 28

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

Leu Ala Lys Pro Leu Val Lys Phe Ile Gln Gln Thr Tyr Pro Ser Gly  
 20 25 30

Gly Glu Glu Gln Ala Gln Tyr Cys Arg Ala Ala Glu Glu Leu Ser Lys  
 35 40 45

ES 2 662 326 T3

Leu Arg Arg Ala Ala Val Gly Arg Pro Leu Asp Lys His Glu Gly Ala  
 50 55 60

Leu Glu Thr Leu Leu Arg Tyr Tyr Asp Gln Ile Cys Ser Ile Glu Pro  
 65 70 75 80

Lys Phe Pro Phe Ser Glu Asn Gln Ile Cys Leu Thr Phe Thr Trp Lys  
 85 90 95

Asp Ala Phe Asp Lys Gly Ser Leu Phe Gly Gly Ser Val Lys Leu Ala  
 100 105 110

Leu Ala Ser Leu Gly Tyr Glu Lys Ser Cys Val Leu Phe Asn Cys Ala  
 115 120 125

Ala Leu Ala Ser Gln Ile Ala Ala Glu Gln Asn Leu Asp Asn Asp Glu  
 130 135 140

Gly Leu Lys Ile Ala Ala Lys His Tyr Gln Phe Ala Ser Gly Ala Phe  
 145 150 155 160

Leu His Ile Lys Glu Thr Val Leu Ser Ala Leu Ser Arg Glu Pro Thr  
 165 170 175

Val Asp Ile Ser Pro Asp Thr Val Gly Thr Leu Ser Leu Ile Met Leu  
 180 185 190

Ala Gln Ala Gln Glu Val Phe Phe Leu Lys Ala Thr Arg Asp Lys Met  
 195 200 205

Lys Asp Ala Ile Ile Ala Lys Leu Ala Asn Gln Ala Ala Asp Tyr Phe  
 210 215 220

Gly Asp Ala Phe Lys Gln Cys Gln Tyr Lys Asp Thr Leu Pro Lys Tyr  
 225 230 235 240

Phe Tyr Phe Gln Glu Val Phe Pro Val Leu Ala Ala Lys His Cys Ile  
 245 250 255

Met Gln Ala Asn Ala Glu Tyr His Gln Ser Ile Leu Ala Lys Gln Gln  
 260 265 270

Lys Lys Phe Gly Glu Glu Ile Ala Arg Leu Gln His Ala Ala Glu Leu  
 275 280 285

Ile Lys Thr Val Ala Ser Arg Tyr Asp Glu Tyr Val Asn Val Lys Asp  
 290 295 300

Phe Ser Asp Lys Ile Asn Arg Ala Leu Ala Ala Ala Lys Lys Asp Asn  
 305 310 315 320

ES 2 662 326 T3

Asp Phe Ile Tyr His Asp Arg Val Pro Asp Leu Lys Asp Leu Asp Pro  
 325 330 335  
 Ile Gly Lys Ala Thr Leu Val Lys Ser Thr Pro Val Asn Val Pro Ile  
 340 345 350  
 Ser Gln Lys Phe Thr Asp Leu Phe Glu Lys Met Val Pro Val Ser Val  
 355 360 365  
 Gln Gln Ser Leu Ala Ala Tyr Asn Gln Arg Lys Ala Asp Leu Val Asn  
 370 375 380  
 Arg Ser Ile Ala Gln Met Arg Glu Ala Thr Thr Leu Ala Asn Gly Val  
 385 390 395 400  
 Leu Ala Ser Leu Asn Leu Pro Ala Ala Ile Glu Asp Val Ser Gly Asp  
 405 410 415  
 Thr Val Pro Gln Ser Ile Leu Thr Lys Ser Arg Ser Val Ile Glu Gln  
 420 425 430  
 Gly Gly Ile Gln Thr Val Asp Gln Leu Ile Lys Glu Leu Pro Glu Leu  
 435 440 445  
 Leu Gln Arg Asn Arg Glu Ile Leu Asp Glu Ser Leu Arg Leu Leu Asp  
 450 455 460  
 Glu Glu Glu Ala Thr Asp Asn Asp Leu Arg Ala Lys Phe Lys Glu Arg  
 465 470 475 480  
 Trp Gln Arg Thr Pro Ser Asn Glu Leu Tyr Lys Pro Leu Arg Ala Glu  
 485 490 495  
 Gly Thr Asn Phe Arg Thr Val Leu Asp Lys Ala Val Gln Ala Asp Gly  
 500 505 510  
 Gln Val Lys Glu Cys Tyr Gln Ser His Arg Asp Thr Ile Val Leu Leu  
 515 520 525  
 Cys Lys Pro Glu Pro Glu Leu Asn Ala Ala Ile Pro Ser Ala Asn Pro  
 530 535 540  
 Ala Lys Thr Met Gln Gly Ser Glu Val Val Asn Val Leu Lys Ser Leu  
 545 550 555 560  
 Leu Ser Asn Leu Asp Glu Val Lys Lys Glu Arg Glu Gly Leu Glu Asn  
 565 570 575  
 Asp Leu Lys Ser Val Asn Phe Asp Met Thr Ser Lys Phe Leu Thr Ala  
 580 585 590

ES 2 662 326 T3

Leu Ala Gln Asp Gly Val Ile Asn Glu Glu Ala Leu Ser Val Thr Glu  
                   595                                  600                                  605

Leu Asp Arg Val Tyr Gly Gly Leu Thr Thr Lys Val Gln Glu Ser Leu  
           610  615                                  620

Lys Lys Gln Glu Gly Leu Leu Lys Asn Ile Gln Val Ser His Gln Glu  
   625                                  630                                  635                                  640

Phe Ser Lys Met Lys Gln Ser Asn Asn Glu Ala Asn Leu Arg Glu Glu  
                   645                                  650                                  655

Val Leu Lys Asn Leu Ala Thr Ala Tyr Asp Asn Phe Val Glu Leu Val  
                   660                                  665

Ala Asn Leu Lys Glu Gly Thr Lys Phe Tyr Asn Glu Leu Thr Glu Ile  
                   675                                  680                                  685

Leu Val Arg Phe Gln Asn Lys Cys Ser Asp Ile Val Phe Ala Arg Lys  
           690                                  695                                  700

Thr Glu Arg Asp Glu Leu Leu Lys Asp Leu Gln Gln Ser Ile Ala Arg  
   705                                  710                                  715                                  720

Glu Pro Ser Ala Pro Ser Ile Pro Thr Pro Ala Tyr Gln Ser Ser Pro  
                   725                                  730                                  735

Ala Gly Gly His Ala Pro Thr Pro Pro Thr Pro Ala Pro Arg Thr Met  
                   740                                  745                                  750

Pro Pro Thr Lys Pro Gln Pro Pro Ala Arg Pro Pro Pro Pro Val Leu  
           755                                  760                                  765

Pro Ala Asn Arg Ala Pro Ser Ala Thr Ala Pro Ser Pro Val Gly Ala  
           770                                  775                                  780

Gly Thr Ala Ala Pro Ala Pro Ser Gln Thr Pro Gly Ser Ala Pro Pro  
   785                                  790                                  795                                  800

Pro Gln Ala Gln Gly Pro Pro Tyr Pro Thr Tyr Pro Gly Tyr Pro Gly  
                   805                                  810                                  815

Tyr Cys Gln Met Pro Met Pro Met Gly Tyr Asn Pro Tyr Ala Tyr Gly  
                   820                                  825                                  830

Gln Tyr Asn Met Pro Tyr Pro Pro Val Tyr His Gln Ser Pro Gly Gln  
                   835                                  840                                  845

Ala Pro Tyr Pro Gly Pro Gln Gln Pro Ser Tyr Pro Phe Pro Gln Pro  
           850                                  855                                  860

                  Pro Gln Gln Ser Tyr Tyr Pro Gln Gln  
                   865                                  870

ES 2 662 326 T3

<210> 29  
 <211> 298  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 29

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

10

ES 2 662 326 T3

Ser Ser Ala Ala Arg Asn Gly Leu Leu Thr Glu His Asn Ile Cys Glu  
225 230 235 240

Ile Asn Gly Gln Asn Val Ile Gly Leu Lys Asp Ser Gln Ile Ala Asp  
245 250 255

Ile Leu Ser Thr Ser Gly Thr Val Val Thr Ile Thr Ile Met Pro Ala  
260 265 270

Phe Ile Phe Glu His Ile Ile Lys Arg Met Ala Pro Ser Ile Met Lys  
275 280 285

Ser Leu Met Asp His Thr Ile Pro Glu Val  
290 295

<210> 30

<211> 455

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Gly Leu Ser Thr Val Pro Asp Leu Leu Leu Pro Leu Val Leu Leu  
1 5 10 15

Glu Leu Leu Val Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro  
20 25 30

His Leu Gly Asp Arg Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys  
35 40 45

Tyr Ile His Pro Gln Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys  
50 55 60

Gly Thr Tyr Leu Tyr Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp  
65 70 75 80

Cys Arg Glu Cys Glu Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Leu  
85 90 95

Arg His Cys Leu Ser Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val  
100 105 110

Glu Ile Ser Ser Cys Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg  
115 120 125

Lys Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe  
130 135 140

Asn Cys Ser Leu Cys Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu  
145 150 155 160

10 Lys Gln Asn Thr Val Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

435

440

445

Pro Ala Pro Ser Leu Leu Arg  
450 455

<210> 31  
<211> 461  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 31

Met Ala Pro Val Ala Val Trp Ala Ala Leu Ala Val Gly Leu Glu Leu  
1 5 10 15

Trp Ala Ala Ala His Ala Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr  
20 25 30

Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln  
35 40 45

Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys  
50 55 60

Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp  
65 70 75 80

Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys  
85 90 95

Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg  
100 105 110

Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu  
115 120 125

Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg  
130 135 140

Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val  
145 150 155 160

Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr  
165 170 175

Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly  
180 185 190

Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser  
195 200 205

Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser  
210 215 220

10

ES 2 662 326 T3

Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser  
 225 230 235 240

Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly  
 245 250 255

Asp Phe Ala Leu Pro Val Gly Leu Ile Val Gly Val Thr Ala Leu Gly  
 260 265 270

Leu Leu Ile Ile Gly Val Val Asn Cys Val Ile Met Thr Gln Val Lys  
 275 280 285

Lys Lys Pro Leu Cys Leu Gln Arg Glu Ala Lys Val Pro His Leu Pro  
 290 295 300

Ala Asp Lys Ala Arg Gly Thr Gln Gly Pro Glu Gln Gln His Leu Leu  
 305 310 315 320

Ile Thr Ala Pro Ser Ser Ser Ser Ser Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser  
 325 330 335

Ala Leu Asp Arg Arg Ala Pro Thr Arg Asn Gln Pro Gln Ala Pro Gly  
 340 345 350

Val Glu Ala Ser Gly Ala Gly Glu Ala Arg Ala Ser Thr Gly Ser Ser  
 355 360 365

Asp Ser Ser Pro Gly Gly His Gly Thr Gln Val Asn Val Thr Cys Ile  
 370 375 380

Val Asn Val Cys Ser Ser Ser Asp His Ser Ser Gln Cys Ser Ser Gln  
 385 390 395 400

Ala Ser Ser Thr Met Gly Asp Thr Asp Ser Ser Pro Ser Glu Ser Pro  
 405 410 415

Lys Asp Glu Gln Val Pro Phe Ser Lys Glu Glu Cys Ala Phe Arg Ser  
 420 425 430

Gln Leu Glu Thr Pro Glu Thr Leu Leu Gly Ser Thr Glu Glu Lys Pro  
 435 440 445

Leu Pro Leu Gly Val Pro Asp Ala Gly Met Lys Pro Ser  
 450 455 460

<210> 32  
 <211> 427  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 32

ES 2 662 326 T3

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys  
20 25 30

Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn  
35 40 45

Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys  
50 55 60

Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr  
65 70 75 80

Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser  
85 90 95

Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly  
100 105 110

Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys  
115 120 125

Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr  
130 135 140

Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His  
145 150 155 160

Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln  
165 170 175

Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro  
180 185 190

Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr  
195 200 205

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile  
210 215 220

Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln  
225 230 235 240

Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys  
245 250 255

Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe  
260 265 270

ES 2 662 326 T3

Lys Arg Trp Asn Ser Cys Lys Gln Asn Lys Gln Gly Ala Asn Ser Arg  
 275 280 285

Pro Val Asn Gln Thr Pro Pro Pro Glu Gly Glu Lys Leu His Ser Asp  
 290 295 300

Ser Gly Ile Ser Val Asp Ser Gln Ser Leu His Asp Gln Gln Pro His  
 305 310 315 320

Thr Gln Thr Ala Ser Gly Gln Ala Leu Lys Gly Asp Gly Gly Leu Tyr  
 325 330 335

Ser Ser Leu Pro Pro Ala Lys Arg Glu Glu Val Glu Lys Leu Leu Asn  
 340 345 350

Gly Ser Ala Gly Asp Thr Trp Arg His Leu Ala Gly Glu Leu Gly Tyr  
 355 360 365

Gln Pro Glu His Ile Asp Ser Phe Thr His Glu Ala Cys Pro Val Arg  
 370 375 380

Ala Leu Leu Ala Ser Trp Ala Thr Gln Asp Ser Ala Thr Leu Asp Ala  
 385 390 395 400

Leu Leu Ala Ala Leu Arg Arg Ile Gln Arg Ala Asp Leu Val Glu Ser  
 405 410 415

Leu Cys Ser Glu Ser Thr Ala Thr Ser Pro Val  
 420 425

<210> 33  
 <211> 426  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 33

Met Glu Ala Ala Val Ala Ala Pro Arg Pro Arg Leu Leu Leu Leu Val  
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr  
 20 25 30

Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys  
 35 40 45

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

Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg  
 65 70 75 80

10

ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

Asp Leu Val Pro Ser Asp Pro Ser Val Glu Glu Met Arg Lys Val Val  
 355 360 365  
 Cys Glu Gln Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Gln Ser Cys  
 370 375 380  
 Glu Ala Leu Arg Val Met Ala Lys Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala  
 385 390 395 400  
 Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser  
 405 410 415  
 Gln Leu Ser Gln Gln Glu Gly Ile Lys Met  
 420 425

<210> 34  
 <211> 592  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 34

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

ES 2 662 326 T3

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



ES 2 662 326 T3

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

ES 2 662 326 T3

Ile Pro Pro Glu Leu Arg Ile Leu Leu Asp Pro Gly Ala Leu Pro Ala  
 370 375 380

Leu Gln Asn Pro Pro Ile Arg Gly Gly Glu Gly Gln Asn Gly Gly Leu  
 385 390 400

Pro Phe Pro Phe Pro Asp Ile Ser Arg Arg Val Trp Asn Glu Glu Gly  
 405 410 415

Glu Asp Gly Leu Pro Arg Pro Lys Asp Pro Val Ile Pro Ser Ile Gln  
 420 425 430

Leu Phe Pro Gly Leu Arg Glu Pro Glu Glu Val Gln Gly Ser Val Asp  
 435 440 445

Ile Ala Leu Ser Val Lys Cys Asp Asn Glu Lys Met Ile Val Ala Val  
 450 455 460

Glu Lys Asp Ser Phe Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Gly Met Asp Val Thr  
 465 470 475 480

Leu Leu Asp Pro Thr Cys Lys Ala Lys Met Asn Gly Thr His Phe Val  
 485 490 495

Leu Glu Ser Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr Arg Pro Arg Trp Ser Ala  
 500 505 510

Leu Asp Gly Val Val Tyr Tyr Asn Ser Ile Val Ile Gln Val Pro Ala  
 515 520 525

Leu Gly Asp Ser Ser Gly Trp Pro Asp Gly Tyr Glu Asp Leu Glu Ser  
 530 535 540

Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp Glu Gly Asp Ala Ser Leu  
 545 550 555 560

Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn Cys Ser Leu Gln Gln Val  
 565 570 575

Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro His Gly Asn Ile Thr Phe  
 580 585 590

Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe Leu Val Pro Ser Gln Gly  
 595 600 605

Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val Tyr Val Glu Val Ser Val  
 610 615 620

Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala Ile Gln Thr Cys Phe Ile  
 625 630 635 640

ES 2 662 326 T3

Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser His Tyr Thr Ile Ile Glu  
645 650

Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Arg  
660 665 670

Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met Asp Lys Lys Arg Phe Ser  
675 680 685

Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Cys  
690 695 700

Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys His Pro Gln Lys Leu Pro  
705 710 715 720

Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile  
725 730 735

Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr Phe Thr Lys Pro Leu Ala  
740 745 750

Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu Lys Gly Pro Ser Met Lys  
755 760 765

Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro Ile Phe His Gly Leu Asp Thr Leu  
770 775 780

Thr Val Met Gly Ile Ala Phe Ala Ala Phe Val Ile Gly Ala Leu Leu  
785 790 795 800

Thr Gly Ala Leu Trp Tyr Ile Tyr Ser His Thr Gly Glu Thr Ala Gly  
805 810 815

Arg Gln Gln Val Pro Thr Ser Pro Pro Ala Ser Glu Asn Ser Ser Ala  
820 825 830

Ala His Ser Ile Gly Ser Thr Gln Ser Thr Pro Cys Ser Ser Ser  
835 840 845

Thr Ala  
850

<210> 36  
<211> 820  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 36

10 Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala  
1 5 10 15

ES 2 662 326 T3

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln  
 20 25 30  
 Pro Trp Gly Ala Pro Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly  
 35 40 45  
 Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile  
 50 55 60  
 Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg  
 65 70 75 80  
 Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser  
 85 90 95  
 Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr  
 100 105 110  
 Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp  
 115 120 125  
 Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr  
 130 135 140  
 Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys  
 145 150 155 160  
 Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe  
 165 170 175  
 Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys  
 180 185 190  
 Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val  
 195 200 205  
 Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp  
 210 215 220  
 Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn  
 225 230 235 240  
 His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile  
 245 250 255  
 Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn  
 260 265 270  
 Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln  
 275 280 285

ES 2 662 326 T3

Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn  
 290 295 300  
 Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala  
 325 330 335  
 Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His  
 340 345 350  
 Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val  
 355 360 365  
 Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala  
 370 375 380  
 Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys  
 385 390 395 400  
 Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys  
 405 410 415  
 Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Ser Ala Asp Ser Ser  
 420 425 430  
 Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser  
 435 440 445  
 Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro  
 450 455 460  
 Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile  
 485 490 495  
 Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys  
 500 505 510  
 Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser  
 515 520 525  
 Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn  
 530 535 540  
 Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu  
 545 550 555 560

ES 2 662 326 T3

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro  
 565 570 575  
 Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln  
 580 585 590  
 Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly  
 595 600 605  
 Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala  
 610 615 620  
 Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe  
 625 630 635 640  
 Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr  
 645 650 655  
 Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp  
 660 665 670  
 Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu  
 675 680 685  
 Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Pro Val  
 690 695 700  
 Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro  
 705 710 715 720  
 Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His  
 725 730 735  
 Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu  
 740 745 750  
 Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser  
 755 760 765  
 Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser  
 770 775 780  
 Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro Leu Pro  
 785 790 795 800  
 Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly  
 805 810 815  
 Leu Lys Arg Arg  
 820

<210> 37  
 <211> 821  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 662 326 T3

<400> 37

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

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

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu  
35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu  
50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly  
65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly  
85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr  
100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile  
115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val  
130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu  
145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys  
165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu  
180 185 190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys  
195 200 205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser  
210 215 220

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile  
225 230 235 240

ES 2 662 326 T3

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro  
 245 250 255  
 Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly  
 260 265 270  
 Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile  
 275 280 285  
 Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp  
 290 295 300  
 Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr  
 305 310 315 320  
 Asp Lys Glu Ile Glu Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp  
 325 330 335  
 Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe  
 340 345 350  
 His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu  
 355 360 365  
 Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly  
 370 375 380  
 Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met  
 385 390 395 400  
 Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His  
 405 410 415  
 Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala  
 420 425 430  
 Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr  
 435 440 445  
 Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser  
 450 455 460  
 Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys  
 465 470 475 480  
 Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val  
 485 490 495  
 Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val  
 500 505 510

ES 2 662 326 T3

Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu  
515 520 525

Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His  
530 535 540

Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu  
545 550 555 560

Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu  
565 570 575

Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg  
580 585 590

Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr  
595 600 605

Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His  
610 615 620

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met  
625 630 635 640

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr  
645 650 655

Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro  
660 665 670

Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
675 680 685

Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr  
690 695 700

Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His  
705 710 715 720

Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met  
725 730 735

Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln  
740 745 750

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu  
755 760 765

Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro  
770 775 780

ES 2 662 326 T3

Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro  
785 790 795 800

Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn  
805 810 815

Gly Ser Val Lys Thr  
820

<210> 38  
<211> 806  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<400> 38

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile  
1 5 10 15

Val Ala Gly Ala Ser Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val  
20 25 30

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln  
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro  
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly  
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val  
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg  
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala  
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr  
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp  
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys  
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly  
180 185 190

10

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His

ES 2 662 326 T3

		195						200							205			
Gln	Gln	Trp	Ser	Leu	Val	Met	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Ser	Asp	Arg	Gly			
	210					215					220							
Asn	Tyr	Thr	Cys	Val	Val	Glu	Asn	Lys	Phe	Gly	Ser	Ile	Arg	Gln	Thr			
225					230					235					240			
Tyr	Thr	Leu	Asp	Val	Leu	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro	Ile	Leu	Gln			
				245					250					255				
Ala	Gly	Leu	Pro	Ala	Asn	Gln	Thr	Ala	Val	Leu	Gly	Ser	Asp	Val	Glu			
			260					265					270					
Phe	His	Cys	Lys	Val	Tyr	Ser	Asp	Ala	Gln	Pro	His	Ile	Gln	Trp	Leu			
		275					280					285						
Lys	His	Val	Glu	Val	Asn	Gly	Ser	Lys	Val	Gly	Pro	Asp	Gly	Thr	Pro			
	290					295					300							
Tyr	Val	Thr	Val	Leu	Lys	Thr	Ala	Gly	Ala	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu			
305					310					315					320			
Leu	Glu	Val	Leu	Ser	Leu	His	Asn	Val	Thr	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly	Glu			
				325					330					335				
Tyr	Thr	Cys	Leu	Ala	Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Phe	Ser	His	His	Ser	Ala			
			340					345					350					
Trp	Leu	Val	Val	Leu	Pro	Ala	Glu	Glu	Glu	Leu	Val	Glu	Ala	Asp	Glu			
		355					360					365						
Ala	Gly	Ser	Val	Tyr	Ala	Gly	Ile	Leu	Ser	Tyr	Gly	Val	Gly	Phe	Phe			
	370					375					380							
Leu	Phe	Ile	Leu	Val	Val	Ala	Ala	Val	Thr	Leu	Cys	Arg	Leu	Arg	Ser			
385					390					395					400			
Pro	Pro	Lys	Lys	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Thr	Val	His	Lys	Ile	Ser	Arg			
				405					410					415				
Phe	Pro	Leu	Lys	Arg	Gln	Val	Ser	Leu	Glu	Ser	Asn	Ala	Ser	Met	Ser			
			420					425					430					
Ser	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Arg	Ile	Ala	Arg	Leu	Ser	Ser	Gly	Glu	Gly			
		435					440					445						
Pro	Thr	Leu	Ala	Asn	Val	Ser	Glu	Leu	Glu	Leu	Pro	Ala	Asp	Pro	Lys			
	450					455					460							
Trp	Glu	Leu	Ser	Arg	Ala	Arg	Leu	Thr	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu	Gly	Glu			



ES 2 662 326 T3

740 745 750

Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu  
755 760 765

Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Ser Gly  
770 775 780

Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser  
785 790 795 800

Ser Gly Gly Ser Arg Thr  
805

<210> 39  
 <211> 802  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 39

Met Arg Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Pro Gly  
1 5 10 15

Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro  
20 25 30

Cys Leu Ala Pro Ser Leu Glu Gln Gln Glu Gln Glu Leu Thr Val Ala  
35 40 45

Leu Gly Gln Pro Val Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Glu Arg Gly Gly  
50 55 60

His Trp Tyr Lys Glu Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg  
65 70 75 80

Gly Trp Arg Gly Arg Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala  
85 90 95

Gly Arg Tyr Leu Cys Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn  
100 105 110

Leu Thr Leu Ile Thr Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu  
115 120 125

Asp Pro Lys Ser His Arg Asp Pro Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln  
130 135 140

Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His  
145 150 155 160

Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly  
165 170 175

10

ES 2 662 326 T3

Asn Pro Thr Pro Thr Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His  
 180 185 190  
 Gly Glu Asn Arg Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser  
 195 200 205  
 Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys  
 210 215 220  
 Leu Val Glu Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp  
 225 230 235 240  
 Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro  
 245 250 255  
 Ala Asn Thr Thr Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys  
 260 265 270  
 Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val  
 275 280 285  
 Ile Asn Gly Ser Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val  
 290 295 300  
 Leu Lys Thr Ala Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Arg Asn Val Ser Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly  
 325 330 335  
 Asn Ser Ile Gly Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro  
 340 345 350  
 Glu Glu Asp Pro Thr Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Arg Tyr Thr  
 355 360 365  
 Asp Ile Ile Leu Tyr Ala Ser Gly Ser Leu Ala Leu Ala Val Leu Leu  
 370 375 380  
 Leu Leu Ala Gly Leu Tyr Arg Gly Gln Ala Leu His Gly Arg His Pro  
 385 390 395 400  
 Arg Pro Pro Ala Thr Val Gln Lys Leu Ser Arg Phe Pro Leu Ala Arg  
 405 410 415  
 Gln Phe Ser Leu Glu Ser Gly Ser Ser Gly Lys Ser Ser Ser Ser Leu  
 420 425 430  
 Val Arg Gly Val Arg Leu Ser Ser Ser Gly Pro Ala Leu Leu Ala Gly  
 435 440 445

ES 2 662 326 T3

Leu Val Ser Leu Asp Leu Pro Leu Asp Pro Leu Trp Glu Phe Pro Arg  
 450 455 460

Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln  
 465 470 475 480

Val Val Arg Ala Glu Ala Phe Gly Met Asp Pro Ala Arg Pro Asp Gln  
 485 490 495

Ala Ser Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asn Ala Ser Asp Lys  
 500 505

Asp Leu Ala Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Val Met Lys Leu Ile Gly  
 515 520 525

Arg His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Val Cys Thr Gln Glu Gly  
 530 535 540

Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Cys Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu  
 545 550 555 560

Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Pro Asp Leu Ser Pro Asp Gly  
 565 570 575

Pro Arg Ser Ser Glu Gly Pro Leu Ser Phe Pro Val Leu Val Ser Cys  
 580 585 590

Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Gln Tyr Leu Glu Ser Arg Lys Cys  
 595 600 605

Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn  
 610 615 620

Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val His His Ile  
 625 630 635 640

Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Ser Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met  
 645 650 655

Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val  
 660 665 670

Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser  
 675 680 685

Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Ser Leu Leu Arg Glu  
 690 695 700

Gly His Arg Met Asp Arg Pro Pro His Cys Pro Pro Glu Leu Tyr Gly  
 705 710 715 720



ES 2 662 326 T3

Ala Leu Arg Lys Phe Lys Arg Arg Asn Gln Glu Arg Leu Asn Pro Arg  
145 150 155 160

Asp Val Glu Tyr Gly Thr Ile Glu Gly Leu Ile Thr Thr Asn Val Gly  
165 170 175

Asp Ser Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asp His Ser Cys Thr Ser Gly Ser  
180 185 190

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

Thr Leu Leu Glu Cys Val Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Arg  
210 215 220

Gly Ser Trp Gln Gly Glu Asn Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg  
225 230 235 240

Asp Glu Lys Ser Trp Phe Arg Glu Thr Glu Leu Tyr Asn Thr Val Met  
245 250 255

Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ser Asp Met Thr Ser  
260 265 270

Arg His Ser Ser Thr Gln Leu Trp Leu Ile Thr His Tyr His Glu Met  
275 280 285

Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Gln Leu Thr Thr Leu Asp Thr Val Ser  
290 295 300

Cys Leu Arg Ile Val Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His  
305 310 315 320

Ile Glu Ile Phe Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp  
325 330 335

Leu Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Gln Cys Cys Ile  
340 345 350

Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Met His Ser Gln Ser Thr Asn Gln Leu  
355 360 365

Asp Val Gly Asn Asn Pro Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro  
370 375 380

Glu Val Leu Asp Glu Thr Ile Gln Val Asp Cys Phe Asp Ser Tyr Lys  
385 390 395 400

Arg Val Asp Ile Trp Ala Phe Gly Leu Val Leu Trp Glu Val Ala Arg  
405 410 415

ES 2 662 326 T3

Arg Met Val Ser Asn Gly Ile Val Glu Asp Tyr Lys Pro Pro Phe Tyr  
 420 425 430  
 Asp Val Val Pro Asn Asp Pro Ser Phe Glu Asp Met Arg Lys Val Val  
 435 440 445  
 Cys Val Asp Gln Gln Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Phe Ser Asp  
 450 455 460  
 Pro Thr Leu Thr Ser Leu Ala Lys Leu Met Lys Glu Cys Trp Tyr Gln  
 465 470 475  
 Asn Pro Ser Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Thr  
 485 490 495  
 Lys Ile Asp Asn Ser Leu Asp Lys Leu Lys Thr Asp Cys  
 500 505

<210> 41  
 <211> 505  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 41

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

10

ES 2 662 326 T3

Val Phe Leu Val Ile Asn Tyr His Gln Arg Val Tyr His Asn Arg Gln  
 145 150 155 160  
 Arg Leu Asp Met Glu Asp Pro Ser Cys Glu Met Cys Leu Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Lys Thr Leu Gln Asp Leu Val Tyr Asp Leu Ser Thr Ser Gly Ser Gly  
 180 185 190  
 Ser Gly Leu Pro Leu Phe Val Gln Arg Thr Val Ala Arg Thr Ile Val  
 195 200 205  
 Leu Gln Glu Ile Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly  
 210 215 220  
 Arg Trp Arg Gly Gly Asp Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Glu  
 225 230 235 240  
 Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu  
 245 250 255  
 Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Asp Asn  
 260 265 270  
 Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Asp Tyr His Glu His Gly  
 275 280 285  
 Ser Leu Phe Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Thr Val Thr Ile Glu Gly Met  
 290 295 300  
 Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met  
 305 310 315 320  
 Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu  
 325 330 335  
 Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Met Cys Ala Ile Ala  
 340 345 350  
 Asp Leu Gly Leu Ala Val Arg His Asp Ala Val Thr Asp Thr Ile Asp  
 355 360 365  
 Ile Ala Pro Asn Gln Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu  
 370 375 380  
 Val Leu Asp Glu Thr Ile Asn Met Lys His Phe Asp Ser Phe Lys Cys  
 385 390 395 400  
 Ala Asp Ile Tyr Ala Leu Gly Leu Val Tyr Trp Glu Ile Ala Arg Arg  
 405 410 415

ES 2 662 326 T3

Cys Asn Ser Gly Gly Val His Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp  
 420 425 430  
 Leu Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys  
 435 440 445  
 Asp Gln Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Trp Trp Gln Ser Tyr Glu  
 450 455 460  
 Ala Leu Arg Val Met Gly Lys Met Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn  
 465 470 475 480  
 Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln  
 485 490 495  
 Leu Ser Val Gln Glu Asp Val Lys Ile  
 500 505

<210> 42  
 <211> 513  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 42

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

10



ES 2 662 326 T3

420 425 430

Val His Lys Lys Lys Arg Pro Val Leu Arg Asp Tyr Trp Gln Lys His  
 435 440 445

Ala Gly Met Ala Met Leu Cys Glu Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His  
 450 455 460

Asp Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Gly Glu Arg Ile Thr  
 465 470 475 480

Gln Met Gln Arg Leu Thr Asn Ile Ile Thr Thr Glu Asp Ile Val Thr  
 485 490

Val Val Thr Met Val Thr Asn Val Asp Phe Pro Pro Lys Glu Ser Ser  
 500 505 510

Leu

<210> 43  
 <211> 512  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 43

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

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr  
 20 25 30

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

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

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp  
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn  
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg  
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro  
 115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu  
 130 135 140

10

ES 2 662 326 T3

Pro Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ile Val Leu Leu Ala Phe Trp Met Tyr  
 145 150 155 160  
 Arg His Arg Lys Pro Pro Tyr Gly His Val Asp Ile His Glu Asp Pro  
 165 170 175  
 Gly Pro Pro Pro Ser Pro Leu Val Gly Leu Lys Pro Leu Gln Leu  
 180 185 190  
 Leu Glu Ile Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys Ala Gln  
 195 200 205  
 Leu Met Asn Asp Phe Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Leu Gln Asp Lys  
 210 215 220  
 Gln Ser Trp Gln Ser Glu Arg Glu Ile Phe Ser Thr Pro Gly Met Lys  
 225 230 235 240  
 His Glu Asn Leu Leu Gln Phe Ile Ala Ala Glu Lys Arg Gly Ser Asn  
 245 250 255  
 Leu Glu Val Glu Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Asp Lys Gly Ser  
 260 265 270  
 Leu Thr Asp Tyr Leu Lys Gly Asn Ile Ile Thr Trp Asn Glu Leu Cys  
 275 280 285  
 His Val Ala Glu Thr Met Ser Arg Gly Leu Ser Tyr Leu His Glu Asp  
 290 295 300  
 Val Pro Trp Cys Arg Gly Glu Gly His Lys Pro Ser Ile Ala His Arg  
 305 310 315 320  
 Asp Phe Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Ser Asp Leu Thr Ala Val  
 325 330 335  
 Leu Ala Asp Phe Gly Leu Ala Val Arg Phe Glu Pro Gly Lys Pro Pro  
 340 345 350  
 Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro Glu  
 355 360 365  
 Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg Ile  
 370 375 380  
 Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Val Ser Arg Cys  
 385 390 395 400  
 Lys Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu Glu  
 405 410 415

ES 2 662 326 T3

Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Glu Leu Gln Glu Val Val Val  
 420 425 430  
 His Lys Lys Met Arg Pro Thr Ile Lys Asp His Trp Leu Lys His Pro  
 435 440 445  
 Gly Leu Ala Gln Leu Cys Val Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His Asp  
 450 455 460  
 Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Glu Glu Arg Val Ser Leu  
 465 470 475 480  
 Ile Arg Arg Ser Val Asn Gly Thr Thr Ser Asp Cys Leu Val Ser Leu  
 485 490 495  
 Val Thr Ser Val Thr Asn Val Asp Leu Pro Pro Lys Glu Ser Ser Ile  
 500 505 510

<210> 44  
 <211> 1447  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 44

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

10

ES 2 662 326 T3

Gln Lys Ile Gly Glu Glu Ala Met Phe Asn Pro Gln Leu Met Ile Gln  
 145 150 155 160  
 Thr Pro Lys Glu Glu Gly Ala Asn Val Leu Thr Thr Glu Ala Leu Leu  
 165 170 175  
 Gln His Leu Asp Ser Ala Leu Gln Ala Ser Arg Val His Val Tyr Met  
 180 185 190  
 Tyr Asn Arg Gln Trp Lys Leu Glu His Leu Cys Tyr Lys Ser Gly Glu  
 195 200 205  
 Leu Ile Thr Glu Thr Gly Tyr Met Asp Gln Ile Ile Glu Tyr Leu Tyr  
 210 215 220  
 Pro Cys Leu Ile Ile Thr Pro Leu Asp Cys Phe Trp Glu Gly Ala Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Ser Gly Thr Ala Tyr Leu Leu Gly Lys Pro Pro Leu Arg Trp  
 245 250 255  
 Thr Asn Phe Asp Pro Leu Glu Phe Leu Glu Glu Leu Lys Lys Ile Asn  
 260 265 270  
 Tyr Gln Val Asp Ser Trp Glu Glu Met Leu Asn Lys Ala Glu Val Gly  
 275 280 285  
 His Gly Tyr Met Asp Arg Pro Cys Leu Asn Pro Ala Asp Pro Asp Cys  
 290 295 300  
 Pro Ala Thr Ala Pro Asn Lys Asn Ser Thr Lys Pro Leu Asp Met Ala  
 305 310 315 320  
 Leu Val Leu Asn Gly Gly Cys His Gly Leu Ser Arg Lys Tyr Met His  
 325 330 335  
 Trp Gln Glu Glu Leu Ile Val Gly Gly Thr Val Lys Asn Ser Thr Gly  
 340 345 350  
 Lys Leu Val Ser Ala His Ala Leu Gln Thr Met Phe Gln Leu Met Thr  
 355 360 365  
 Pro Lys Gln Met Tyr Glu His Phe Lys Gly Tyr Glu Tyr Val Ser His  
 370 375 380  
 Ile Asn Trp Asn Glu Asp Lys Ala Ala Ala Ile Leu Glu Ala Trp Gln  
 385 390 395 400  
 Arg Thr Tyr Val Glu Val Val His Gln Ser Val Ala Gln Asn Ser Thr  
 405 410 415

ES 2 662 326 T3

Gln Lys Val Leu Ser Phe Thr Thr Thr Thr Leu Asp Asp Ile Leu Lys  
 420 425 430

Ser Phe Ser Asp Val Ser Val Ile Arg Val Ala Ser Gly Tyr Leu Leu  
 435 440 445

Met Leu Ala Tyr Ala Cys Leu Thr Met Leu Arg Trp Asp Cys Ser Lys  
 450 455 460

Ser Gln Gly Ala Val Gly Leu Ala Gly Val Leu Leu Val Ala Leu Ser  
 465 470 475 480

Val Ala Ala Gly Leu Gly Leu Cys Ser Leu Ile Gly Ile Ser Phe Asn  
 485 490 495

Ala Ala Thr Thr Gln Val Leu Pro Phe Leu Ala Leu Gly Val Gly Val  
 500 505

Asp Asp Val Phe Leu Leu Ala His Ala Phe Ser Glu Thr Gly Gln Asn  
 515 520 525

Lys Arg Ile Pro Phe Glu Asp Arg Thr Gly Glu Cys Leu Lys Arg Thr  
 530 535 540

Gly Ala Ser Val Ala Leu Thr Ser Ile Ser Asn Val Thr Ala Phe Phe  
 545 550 555 560

Met Ala Ala Leu Ile Pro Ile Pro Ala Leu Arg Ala Phe Ser Leu Gln  
 565 570 575

Ala Ala Val Val Val Val Phe Asn Phe Ala Met Val Leu Leu Ile Phe  
 580 585 590

Pro Ala Ile Leu Ser Met Asp Leu Tyr Arg Arg Glu Asp Arg Arg Leu  
 595 600 605

Asp Ile Phe Cys Cys Phe Thr Ser Pro Cys Val Ser Arg Val Ile Gln  
 610 615 620

Val Glu Pro Gln Ala Tyr Thr Asp Thr His Asp Asn Thr Arg Tyr Ser  
 625 630 635 640

Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Ser His Ser Phe Ala His Glu Thr Gln Ile  
 645 650 655

Thr Met Gln Ser Thr Val Gln Leu Arg Thr Glu Tyr Asp Pro His Thr  
 660 665 670

His Val Tyr Tyr Thr Thr Ala Glu Pro Arg Ser Glu Ile Ser Val Gln  
 675 680 685

ES 2 662 326 T3

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



ES 2 662 326 T3

Asp Ser Ser Asp Ser Glu Tyr Ser Ser Gln Thr Thr Val Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Leu Ser Glu Glu Leu Arg His Tyr Glu Ala Gln Gln Gly Ala Gly  
 1235 1240 1245  
 Gly Pro Ala His Gln Val Ile Val Glu Ala Thr Glu Asn Pro Val  
 1250 1255 1260  
 Phe Ala His Ser Thr Val Val His Pro Glu Ser Arg His His Pro  
 1265 1270 1275  
 Pro Ser Asn Pro Arg Gln Gln Pro His Leu Asp Ser Gly Ser Leu  
 1280 1285 1290  
 Pro Pro Gly Arg Gln Gly Gln Gln Pro Arg Arg Asp Pro Pro Arg  
 1295 1300 1305  
 Glu Gly Leu Trp Pro Pro Pro Tyr Arg Pro Arg Arg Asp Ala Phe  
 1310 1315 1320  
 Glu Ile Ser Thr Glu Gly His Ser Gly Pro Ser Asn Arg Ala Arg  
 1325 1330 1335  
 Trp Gly Pro Arg Gly Ala Arg Ser His Asn Pro Arg Asn Pro Ala  
 1340 1345 1350  
 Ser Thr Ala Met Gly Ser Ser Val Pro Gly Tyr Cys Gln Pro Ile  
 1355 1360 1365  
 Thr Thr Val Thr Ala Ser Ala Ser Val Thr Val Ala Val His Pro  
 1370 1375 1380  
 Pro Pro Val Pro Gly Pro Gly Arg Asn Pro Arg Gly Gly Leu Cys  
 1385 1390 1395  
 Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Asp His Gly Leu Phe Glu Asp Pro His  
 1400 1405 1410  
 Val Pro Phe His Val Arg Cys Glu Arg Arg Asp Ser Lys Val Glu  
 1415 1420 1425  
 Val Ile Glu Leu Gln Asp Val Glu Cys Glu Glu Arg Pro Arg Gly  
 1430 1435 1440  
 Ser Ser Ser Asn  
 1445

Reivindicaciones

- 5 1. Un exosoma de suministro terapéutico que comprende unido a su membrana un constructo polipeptídico, en el que el constructo polipeptídico comprende al menos un polipéptido transportador fusionado a al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico presente al menos parcialmente en el exterior del exosoma de suministro y en el que al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico es incompetente para señalización.
- 10 2. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el constructo polipeptídico es un constructo polipeptídico transmembrana.
- 15 3. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico se fusiona con el polipéptido transportador a través de un enlace químico seleccionado del grupo que comprende un enlace peptídico (amida), un enlace tioéter, un puente disulfuro, una interacción biotina-estreptavidina y cualquier combinación de los mismos.
- 20 4. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos un polipéptido transportador se selecciona de Lamp2b, CD9, CD81, CD63, sindecano, sinaptotagmina, ALIX, sintenina y cualquier combinación de los mismos.
- 25 5. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos un receptor señuelo del polipéptido terapéutico se selecciona del grupo que comprende receptores de las siguientes familias de receptores: insulina, PDGF, FGF, EGF, VEGF, HGF, TRK, , EPH, AXL, LTK, TIE, ROR, DDR, RET, KLG, PTCH1, RYK, MuSK, activina, TGF tipo I, TGF tipo II y TNF, interleuquina (IL) y cualquier combinación de los mismos.
- 30 6. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en medicina.
- 35 7. El exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA), endometriosis, hepatitis autoinmune, esclerodermia, miositis, accidente cerebrovascular, lesión aguda de la médula espinal, vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, infarto agudo de miocardio, ARDS, sepsis, meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad de injerto contra huésped, distrofia muscular de Duchenne y otras enfermedades musculares, caquexia inducida por cáncer, anorexia, diabetes mellitus, enfermedades y/o trastornos neuroinflamatorios, cáncer (por ejemplo, cánceres sensibles al EGF, VEGF, FGF), cáncer de colon, cáncer de mama y glioma.
- 40 8. Una composición farmacéutica que comprende un exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 9. Un método para purificar exosomas de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende las etapas de:
  - (i) exponer una muestra que comprende al menos un exosoma de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 a ultrafiltración;
  - (ii) exponer la muestra obtenible de la etapa (i) a cromatografía líquida de exclusión por tamaño.
- 50 10. Un método para aumentar el rendimiento de producción de exosomas de suministro terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende exponer células productoras de vesículas a partir de las cuales se deben obtener los exosomas de suministro terapéutico a al menos un inhibidor de autofagia.
- 55 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que al menos un inhibidor de autofagia se selecciona del grupo que comprende inhibidores de beclina 1, inhibidores de PI3K (por ejemplo, 3-metiladenina), inhibidores de la fusión entre autofagosoma y lisosoma (por ejemplo, Bafilomicina A y cloroquina) y cualquier combinación de los mismos.

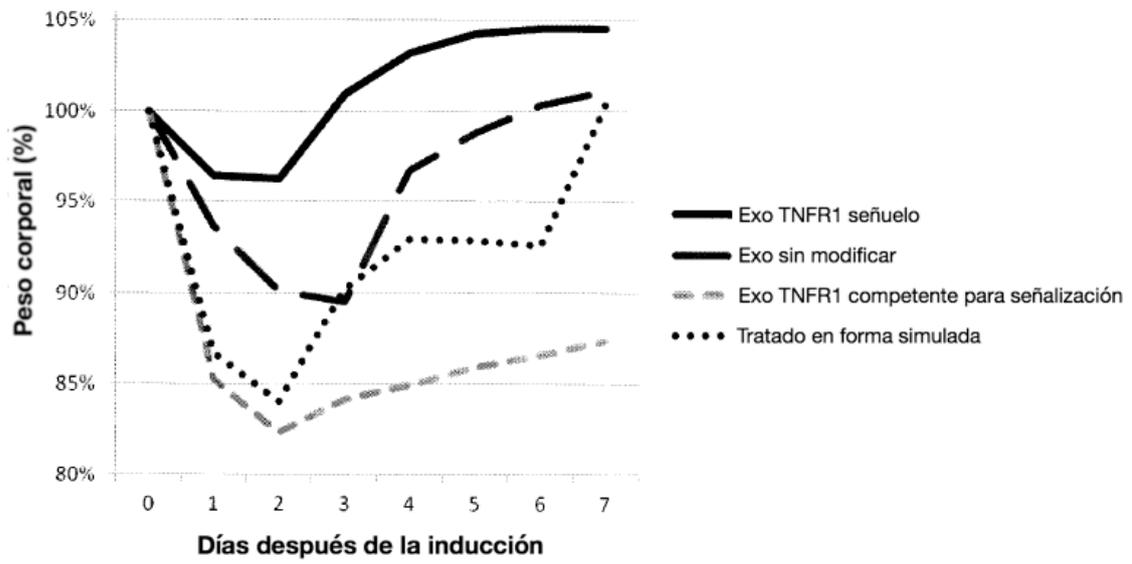


Figura 1.

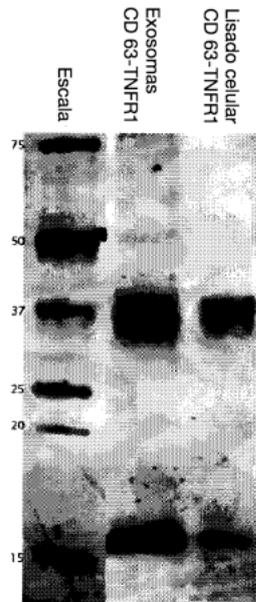


Figura 2.

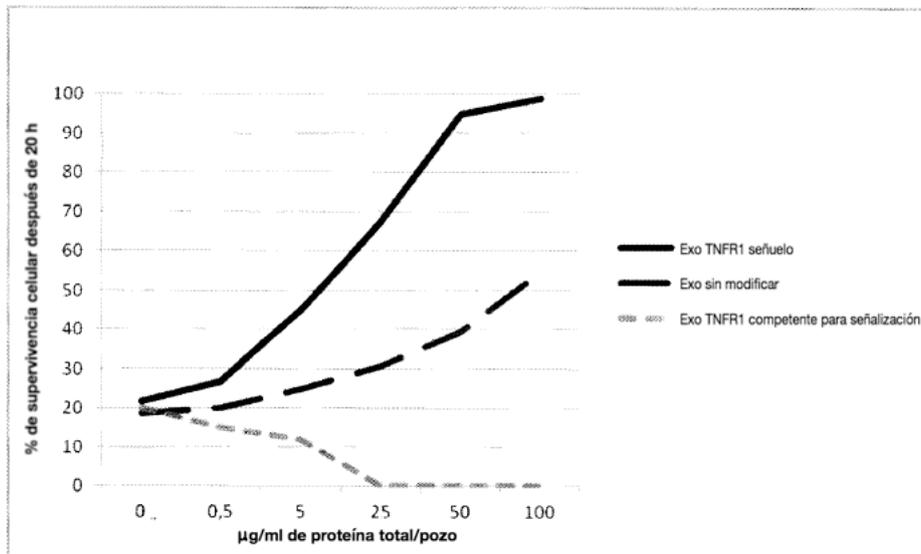


Figura 3.

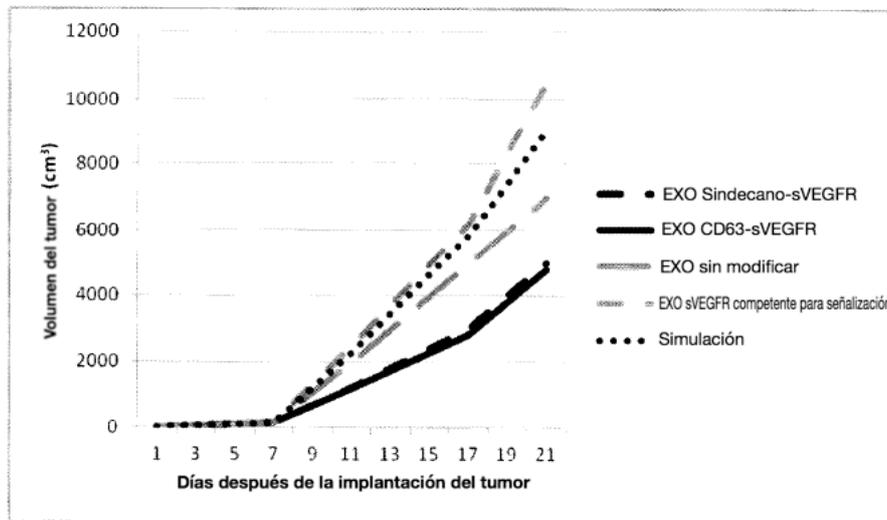


Figura 4.

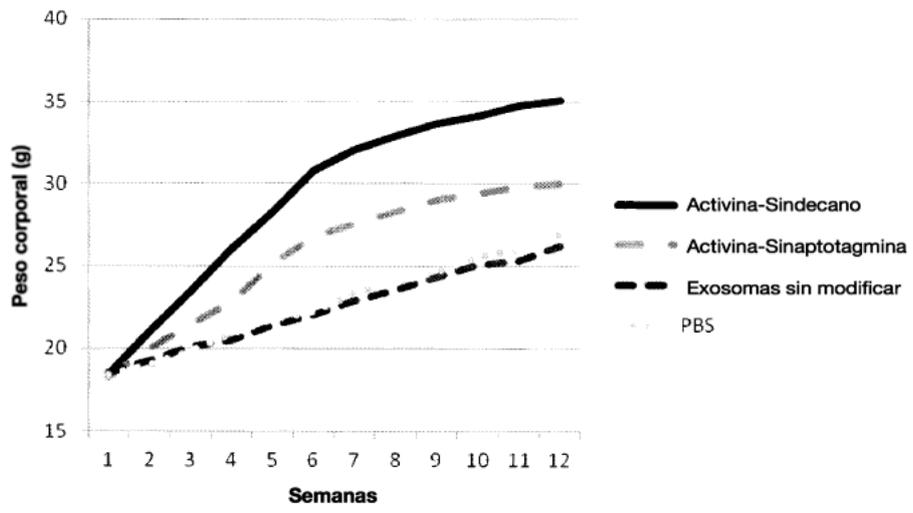


Figura 5.



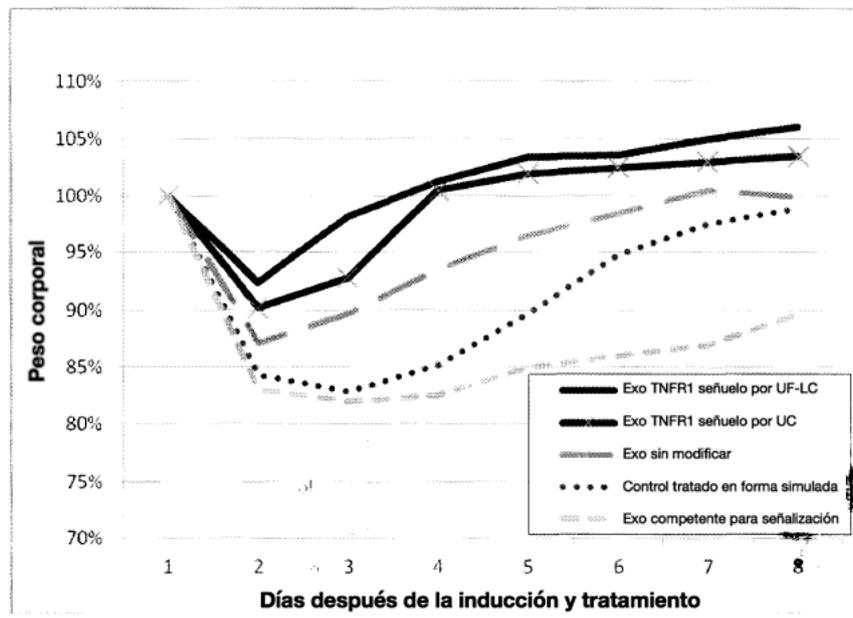


Figura 7.

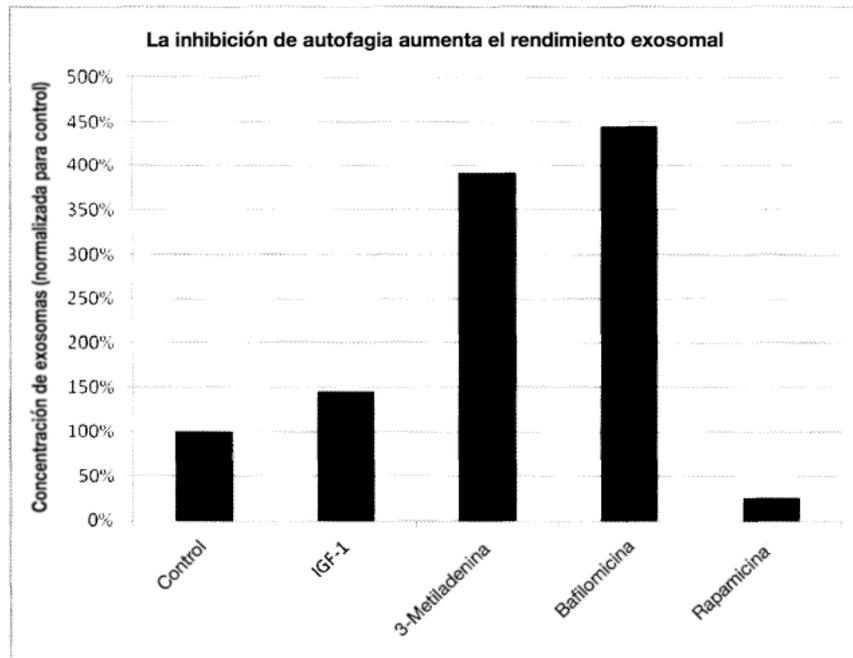


Figura 8.

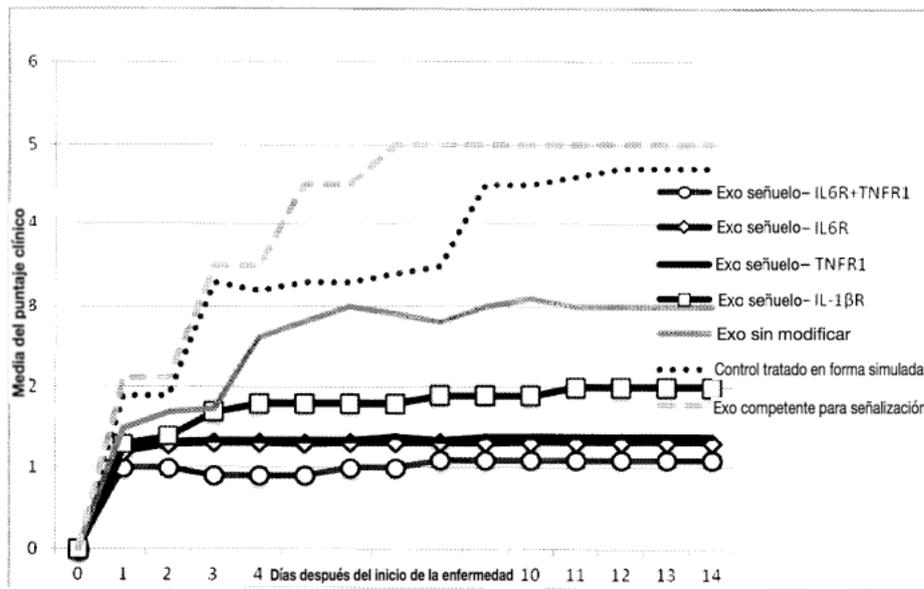


Figura 9.

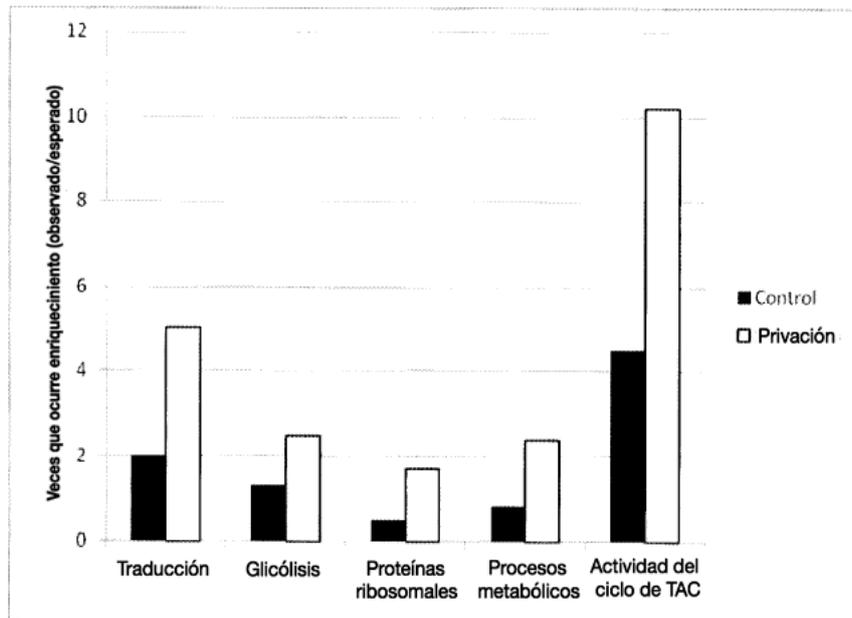


Figura 10.