

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 934**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

A61K 35/741 (2015.01)

C07K 14/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015 PCT/GB2015/054113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015 E 15819853 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 3193901**

54 Título: **Polipéptido pirin y modulación inmune**

30 Prioridad:

23.12.2014 GB 201423083

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

23.05.2018

73 Titular/es:

**4D PHARMA RESEARCH LIMITED (100.0%)
Life Sciences Innovation Building Cornhill Road
Aberdeen AB25 2ZS, GB**

72 Inventor/es:

KELLY, DENISE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 668 934 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).

Polipéptido pirin y modulación inmune**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al polipéptido HP o a una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP para varios usos terapéuticos y nutricionales.

10 ANTECEDENTES

La *Bacteroides thetaiotaomicron* tiene potentes efectos antiinflamatorios *in vitro* e *in vivo* (Kelly et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan;5(1):104-12). Modula las vías de señalización moleculares de NF-κB Kelly et al, Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan;5(1):104-12). En particular, detiene la unión del componente activo (RelA) de NF-κB a genes clave en el núcleo, evitando de este modo la activación de las vías pro-inflamatorias (Kelly et al, Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol. 2004 Jan;5(1):104-12).

El genoma completo de la *B. thetaiotaomicron* fue secuenciado y anotado por Gordon Group (Washington University School of Medicine, USA) en 2003 [Xu et al, A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. Science. 2003 Mar 28;299(5615):2074-6]. La WO 2008/055703 describe métodos para tratar carcinomas Core-1-positivos usando microorganismos.

25 EXPOSICIONES DE LA INVENCION

Sorprendentemente, los presentes inventores encontraron que HP (una proteína hipotética, gen ID 1075517, símbolo genético BT_0187; número de acceso AA075294) se identificó a partir del genoma de *Bacteroides thetaiotaomicron* (VP15482), una proteína relacionada con pirin; depositada como AAO75294.1, que reduce la inflamación en las células.

La presente invención proporciona polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno en un sujeto; en donde dicho trastorno es un trastorno inflamatorio y/o un trastorno autoinmune; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 o variantes, homólogos, fragmentos o derivados de las mismas; y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. En otro aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la modulación de la inflamación de una célula, un tejido o un órgano en un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5 o variantes, homólogos, fragmentos o derivados de las mismas. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un polipéptido HP, secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la mejora de la integridad de la barrera intestinal en un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en otro aspecto, un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la modificación de la composición bacteriana en un tejido u órgano para proporcionar una microbiota más beneficiosa. Por ejemplo, la invención puede ser útil para reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias fermentadoras de lactosa (como *E. coli*) en un tejido o un órgano en un sujeto y/o reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido o un órgano en un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 de la misma; y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en un aspecto adicional, un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en el mantenimiento de la longitud del intestino grueso y/o del intestino delgado de un sujeto, (por ejemplo, dicho sujeto tiene IBD); en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos

tiene por lo menos un 75 % de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la reducción de la disrupción en el intestino (como el intestino grueso) de un sujeto (por ejemplo, dicho sujeto tiene IBD); en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. En otro aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la regulación de la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios y/o una o más genes de integridad de la barrera en una célula o células de un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en otro aspecto, un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la regulación de la expresión en una célula o células de un sujeto de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de gen beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gen gamma tipo resistina beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), gen de sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si), gen de defensina alfa 24 (Defa24), gen de hidroxesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), gen de hidroxesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2 (Hsd17b2), molécula beta tipo resistina (RELMb), y gen receptor nuclear 1D1 receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra); (por ejemplo, dicho sujeto tiene IBD); en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la reducción de la activación de las vías pro-inflamatorias en una célula o células de un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en un aspecto adicional, un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la reducción de la actividad y/o expresión de NF- κ B en una célula o células (como células epiteliales, células epidérmicas, células neuronales y/o células pancreáticas) de un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en otro aspecto, un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, para su uso en la mejora de la salud del tubo digestivo en un sujeto; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75 % de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. La presente invención proporciona en un aspecto adicional un proceso para producir una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, dicho proceso comprendiendo mezclar el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos está encapsulada en dicho proceso; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5.

FIGURAS

60 La invención se describe con referencia a las figuras acompañantes, en las que:

La Figura 1A muestra una alineación de las secuencias de polinucleótidos que codifican HP (SEQ ID NO 1), HP optimizado con *E. coli* (Rec 1 HP - SEQ ID NO 3) y HP optimizado con *L. lactis* (Rec 2 HP - SEQ ID NO 5). HP está depositada en el GenBank con el número de acceso: AAO75294.1 y se describe en el GenBank como posible proteína de la familia Pirin [Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482].

La Figura 1B muestra una alineación de las secuencias de polipéptidos HP (SEQ ID NO 2), HP optimizado con *E. coli* (Rec 1 HP - SEQ ID NO 4) y HP optimizado con *L. lactis* (Rec 2 HP - SEQ ID NO 6). HP está depositada en el GenBank con el número de acceso: AAO75294.1 y se describe en el GenBank como posible proteína de la familia Pirin [Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482].

La Figura 2 muestra el cambio en el peso, ingesta de agua y alimentos por ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico (DSS) en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

La Figura 3 muestra la longitud del colon y del intestino delgado en ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

La Figura 4 muestra los números de bacterias fermentadoras de lactosa (predominantemente *E. coli*) y no fermentadoras de lactosa en tejidos de ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico (DSS) en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP). [Cuando Log10 = 1.0, no se detectaron bacterias].

La Figura 5 muestra la morfología del colon ascendente y descendente de ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

La Figura 6 muestra las puntuaciones histopatológicas medias y las puntuaciones histopatológicas como campos de porcentaje de vista con patología de grados 0-3 para el colon ascendente de ratas a las que se administró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

La Figura 7 muestra el mapa de calor de 377 genes expresados diferencialmente en tejido de ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con o sin co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

La Figura 8 muestra la expresión de genes asociados a la inflamación (PCR en tiempo real) en colonés ascendentes de ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con (DSS/HP) o sin (DSS) co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

HP

Sin querer estar sujetos a ninguna teoría, el polipéptido HP de la presente invención es una proteína relacionada con pirin.

El polipéptido HP tiene por lo menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia polipeptídica mostrada como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6. Un ejemplo de polipéptido HP de la presente invención es la SEQ ID NO 2 depositada en el GenBank como AAO75294.1; La Bacteroides thetaiotaomicron que comprende la SEQ ID NO 1 puede encontrarse depositada como DSM2079 [E50(VPI5482), VPI5482] en DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH). La secuencia polipeptídica SEQ ID NO 2 tiene la siguiente secuencia:

ES 2 668 934 T3

5
10
15
20

```

      10      20      30      40      50      60
MKKVIDRASS RGYFNHGWLK THHTFSFANY YNPERIHFGA LRVLNDDSDVD PSMGFDTHPH

      70      80      90      100     110     120
KNMEVISIPL KGYLRHGDSV QNTKTITPGD IQVMSTGSGI YHSEYNDSKE EQLEFLQIWV

      130     140     150     160     170     180
FPRIENTKPE YNNFDIRPLL KPNELSLFIS PNGKTPASIK QDAWFSGMDF DTERTIEYCM

      190     200     210     220     230
HQEGNGAYLF VIEGEISVAD EHLAKRDGIG IWDTKSFSIR ATKGTKLLVM EVPM
    
```

25 La AAO75294.1 se describe como una posible proteína de la familia Pirin. La AAO75294.1 se identificó a partir de *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482.

Las secuencias de polipéptidos depositadas en el GenBank como AAO76683.1 y CDE80552.1 son ejemplos de polipéptidos que tienen por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6.

30 La secuencia polipeptídica de AAO76683.1 es la siguiente:

35
40
45
50

```

      10      20      30      40      50      60
MKKVIHKADT RGHSQYDWLD SYHTFSFDEY FSDSRINFGA LRVLNDDKVA PGEGFQTHPH

      70      80      90      100     110     120
KNMEIISIPL KGHLQHGD SK KNSRIITVGE IQTMSAGTGI FHSEVNASPV EPVEFLQIWI

      130     140     150     160     170     180
MPRERNTHPV YKDFSIKELE RPNELAVIVS PDGSTPASLL QDTWF SIGKV EAGKKLGYHL

      190     200     210     220     230
HQSHGGVYIF LIEGEIVVDG EVLKRRDGMG VYDTKSFELE TLKDSHILLI EVPM
    
```

55 La secuencia polipeptídica de AAO76683.1 también es referida en la presente como SEQ ID NO 7. AAO76683.1 se describe en GenBank como una presunta proteína de la familia Pirin. AAO76683.1 se aisló a partir de *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482. [E50(VPI5482), VPI5482]. La *Bacteroides thetaiotaomicron* que comprende la SEQ ID NO 7 puede encontrarse depositada como DSM2079 BT 1576 en DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH).

60 La secuencia polipeptídica de CDE80552.1 es como sigue:

65

ES 2 668 934 T3

5
10
20
30
40
50
60
 MKKVIHKADT RGHSQYDWLD SYHTFSFDEY FSDSRINFGA LRVLNDDKVA PGEGFQTHPH

5
70
80
90
100
110
120
 KNMEIISIPL KGHLQHGD SK KNSRIITVGE IQTMSAGTGI FHSEVNASPV EPVEFLQIWI

10
130
140
150
160
170
180
 MPRERNTHPV YKDFSIKELE RPNELAVIVS PDGSTPASLL QDTWFSIGKV EAGKKLGYHL

10
190
200
210
220
230
 HQSHGGVYIF LIEGEIVVDG EVLKR RDGMG VYDTKSFELE TLKDSHILLI EVPM

15 La secuencia polipeptídica de CDE80552.1 también es referida en la presente como SEQ ID NO 8. CDE80552.1 se describe en el GenBank como una presunta proteína de la familia Pirin. CDE80552.1 se aisló a partir de *Bacteroides thetaiotaomicron* CAG:40.

20 Los términos "polipéptido HP", "HP polipéptido" y "HP" se usan indistintamente en la presente.

20 En una realización, el polipéptido HP es el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2.

20 En otra realización, el polipéptido HP es el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 4.

25 En una realización adicional, el polipéptido HP es el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 6.

30 Los polipéptidos HP pueden derivarse de ciertos microorganismos. En un aspecto, el polipéptido HP se deriva de una bacteria anaeróbica, gram negativa que puede vivir en el tubo digestivo. En un aspecto adicional, el HP polipéptido se deriva de una *Bacteroides* spp tal como una *Bacteroides thetaiotaomicron*.

35 Los ejemplos de una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP incluyen las secuencias de polinucleótidos mostradas como SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5; secuencias de polinucleótidos que codifican el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6; secuencias de polinucleótidos que tienen por lo menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad con las secuencias de polinucleótidos SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5 que codifican un polipéptido que tiene por lo menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad con el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y secuencias de polinucleótidos que codifican la SEQ ID NO 7 o SEQ ID NO 8.

40 Las SEQ ID NO 1, 3 y 5 se muestran en la Figura 1A.

40 La SEQ ID NO 1 tiene la secuencia siguiente:

Atgaaaaagtaatcgacagagcttcatcaagaggctattttaatcatggctggctcaaaccaccacacattcag
 45 ttttgtaactattacaatccggaagaatccatttcggagccttgcgagtgctgaatgatgacagtgtagaccgctcg
 atgggattgatactcatccacataaaaatggaagtaattccattccggtgaaagggatctgagacatggcgaca
 gtgtacaaaatacgaacgattactcccgggtgatccaagtgatgagtagcgggcagtggtatctatcatagtgagt
 50 ataacgacagcaaggaagaacaattggaattcctgcaaatatgggtattccccgaatcgagaatacgaacccg
 aataacaatttcgatatacgtccgctgctgaaaccgaacgagttatctctgttcatttcaccgaacggcaagacacc
 ggctccatcaaacaggatgcctggttctctatgggagacttcgatcggaaagaaccatcgaatattgtatgcatca
 55 ggaaggtaacggagcttctgtttgtatagaaggagagatcagcgtggccgatgaacatctggccaaacgtgac
 ggcatcggaaatgggataccaaaagcttctatccgtgctactaaagggaccaacttctggaatggaagtacc
 atgtaa

60 La SEQ ID NO 1 codifica la SEQ ID NO 2 que está depositada en el GenBank con el número de acceso AAO75294.1.

65 La secuencia de polinucleótidos de la SEQ ID NO 1 era un codón optimizado para la expresión en *E. coli*. Esta secuencia optimizada con codón se muestra como SEQ ID NO 3. Esta secuencia también puede ser

referida en la presente como "Rec 1 HP" o "1 HP recombinante".

La SEQ ID NO 3 tiene la secuencia siguiente:

5 ggtaccatgaaaaaagtgattgatcgtgagcagccgtggctatttaacatggctggctgaaaacccatcatacc
 tttagcttcggaactattataatccggaacgcattcattttggcgcgctgctgtgctgaacgatgatagcgtggatccg
 agcatgggctttgatacccatccgcacaaaaacatggaagtgatttagcattccgctgaaaggctatctgctcatggc
 10 gatagcgtgcagaacaccaaaccattaccccggtgatattcaggtgatgagcaccggcagcggcatttatcata
 gcgaatacaacgatagcaaagaagaacagctggaattctgcagatttgggtgttccgcgtattgaaaacacaaa
 15 ccggaataacaactttgatattcggcgtgctgaaaccgaacgaactgagcctgtttattagcccgaacggcaa
 aacccggcgagcattaaacaggatgctggttttagcatgggcgattttgataccgaacgcaccattgaatattgcat
 gcatcaggaaggcaacggcgctacctgtttgtgattgaaggcgaattagcgtggcggatgaacatctggccaaa
 20 cgtgatggcattggcatttgggataccaaaagcttcagcattcgtgaccaaaggcaccacaaactgctggtgatgga
 agtccgatgtaataagagctc

25 La secuencia polipeptídica codificada por la SEQ ID NO 3 se muestra como SEQ ID NO 4. La SEQ ID NO 4 tiene la secuencia siguiente:

30 GTMKKVIDRASSRGYFNHGWLKTHHTFSFANYYNPERIHFGALRVLNDDSDPSM
 GFDTHPHKNMEVISIPLKGYLRHGDSVQNTKITPGDIQVMSTGSGIYHSEYNSDK
 EEQLEFLQIWWFPRIENTKPEYNNFDIRPLLKPNELSLFISPNGKTPASIKQDAWFSM
 GDFDERTIEYCMHQEGNGAYLFVIEGEISVADEHLAKRDGIGIWDTKSFSIRATKG
 35 TKLLVMEVPM EL

40 La secuencia de polinucleótidos de la SEQ ID NO 1 estaba optimizada con codón para la expresión en *Lactococcus lactis*. Esta secuencia optimizada con codón se muestra como la SEQ ID NO 5. Esta secuencia también puede ser referida en la presente como "Rec 2 HP" o "2 HP recombinante".

La SEQ ID NO 5 tiene la secuencia siguiente:

45 ggtaccatgaaaaaagtattgatcgtgcttcacacgtggatatttaacatggatggcttaaactcatcatacattta
 gtttgccaattattataatccagaacgtattcattttggctctcgtgttcttaatgatgattcagttgatccatcaatggga
 tttgatacacatccacataaaaatggaagttattcaattccacttaaggatcttcgctatggtgattcagttcaaa
 50 atacaaaaacaattacacctggagatattcaagttatgtctacaggatcaggaatttatcattcagaatataatgattca
 aaagaagaacaactgaatttctcaaatttgggtctttccacgtattgaaaatacaaaaaccagaatataataatttoga
 cattcgtccacttcttaaccaaatagaacttcactttttatctaccaaatggaaaaacaccagcttcaattaacaag
 55 atgcttggtttcaatgggagattttgatacagaacgtacaattgaatattgatgcatcaagaaggaacggcgcttctc
 ttttgttattgaaggtaaatcagttgctgatgaacatctgctaaacgtgatggaattggaattgggatacaaaatca
 tttcaattcgtgctacaaaaggtaaaaaacttctgttatggaagttccaatgtaataagagctc

60 La secuencia polipeptídica codificada por la SEQ ID NO 5 se muestra como SEQ ID NO 6. La SEQ ID NO 6 tiene la secuencia siguiente:

65

GTMKKVIDRASSRGYFNHGWLKTHHTFSFANYYNPERIHFGALRVLNDDSDVPSM
 GFDTHPHKNMEVISIPLKGYLRHGDSVQNTKTITPGDIQVMSTGSGIYHSEYNDSK
 5 EEQLEFLQIWWFPRIENTKPEYNNFDIRPLLKPNELSLFISPNGKTPASIKQDAWFSM
 GDFDTERTIEYCMHQEGNGAYLFVIEGEISVADEHLAKRDGIGIWDTKSFSIRATKG
 TKLLVMEVPM EL

10 En una realización, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP tiene por lo menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad con la secuencia de polinucleótidos mostrada como SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5. En una realización, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP
 15 codifica un polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 o un polipéptido que tiene por lo menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad con el polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6. En una realización, el polipéptido HP es un polipéptido HP truncado. Por ejemplo, el polipéptido truncado comprende por lo menos 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175 ó 200 aminoácidos del polipéptido mostrado como SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6.

20 En una realización, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP codifica un polipéptido HP truncado.

En una realización, el polipéptido HP es un polipéptido de fusión. Por ejemplo, el polipéptido está fusionado con glutatión S-transferasa (GST).

25 **Célula huésped**

En un aspecto de la divulgación, una célula huésped como se describe en la presente comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP.

30 En otro aspecto de la divulgación, una célula huésped como se describe en la presente comprende un vector de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP.

35 En un aspecto adicional de la divulgación, una célula huésped como se describe en la presente se ha transformado con una secuencia de nucleótidos que hace que la célula huésped sobreexpresa HP. Por ejemplo, se inserta un promotor en el genoma de una célula huésped que permite a la célula huésped sobreexpresar una secuencia de polinucleótidos HP (como una secuencia de polinucleótidos endógena), es decir, el promotor es capaz de sobreexpresar la secuencia de polinucleótidos que codifica HP.

40 Como se usa en la presente, el término "sobreexpresar" en la frase "una secuencia de nucleótidos que provoca que la célula huésped sobreexpresa HP" y "promotor capaz de sobreexpresar la secuencia de polinucleótidos que codifica HP" se refiere a un aumento en la expresión de cero a un nivel de expresión o pasar de un nivel de expresión más bajo a un nivel de expresión más alto (por ejemplo, regulación por incremento) cuando la célula huésped transformada se compara con la célula huésped equivalente antes de la transformación.

45 En un aspecto de la divulgación, el nivel de ARNm que codifica HP en una célula huésped transformada que sobreexpresa HP aumenta (es decir, regula por incremento) de manera que el nivel de ARNm es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% más alto en una célula huésped transformada cuando se compara con la célula huésped equivalente antes de la transformación.

50 Los ejemplos de células huésped que sobreexpresan HP incluyen: (i) células huésped transformadas con un vector de expresión que codifica HP (antes de la transformación dicha célula huésped no era capaz de expresar HP); y (ii) células huésped transformadas para regular por incremento la expresión de una HP endógena (antes de la transformación dicha célula huésped era capaz de expresar dicha HP para un conjunto dado de condiciones de cultivo pero después de la transformación dicha célula huésped es capaz de expresar dicha HP a una nivel más alto, en las mismas condiciones de cultivo).

55 La secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP puede ser un codón optimizado para la célula huésped. Por ejemplo, la secuencia polipeptídica puede optimizarse con el codón para la expresión en *E. coli* (como la SEQ ID NO 3) o la secuencia de polinucleótidos puede optimizarse con el codón para la expresión en *Lactococcus lactis* (como la SEQ ID NO 5).

60 El término "célula huésped" incluye cualquier célula que comprenda la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente o un vector de expresión que comprenda dicha secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente. La célula huésped puede usarse en la producción recombinante de
 65

una proteína que tiene las propiedades específicas como se define en la presente. La célula huésped puede contener una secuencia de polinucleótidos heteróloga que codifica para HP o puede ser una célula que expresa su polinucleótido HP natural. Por ejemplo, la célula huésped puede ser de *Bacteroides* spp como *Bacteroides thetaiotaomicron*.

5 El término "célula huésped" como se usa en la presente puede usarse de forma intercambiable con "organismo huésped" y "microorganismo huésped".

10 Por tanto, se divulgan células huésped transformadas o transfectadas con una secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente o un vector de expresión que comprende dicha secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente.

15 El término "célula transfectada" o "célula huésped transfectada" como se usa en la presente significa una célula huésped transfectada de manera que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente o un vector de expresión que comprende dicha secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente. Adicional o alternativamente, la célula huésped se ha transformado con una secuencia de nucleótidos que provoca que la célula huésped sobreexpresen una secuencia de polinucleótidos que codifica HP. Por ejemplo, se inserta un promotor en el genoma de una célula huésped que permite que la célula huésped sobreexpresen una secuencia de polinucleótidos endógena que codifica HP.

20 El término "célula transformada" o "célula huésped transformada" como se usa en la presente significa una célula huésped que tiene una estructura genética modificada.

25 El término "célula huésped" incluye cualquier célula que un vector es capaz de transfectar o transducir.

Las células huésped se elegirán para que sean compatibles con el vector y pueden ser, por ejemplo, células procariotas (por ejemplo, bacterianas), fúngicas, de levadura o vegetales.

30 Pueden usarse células huésped que comprenden secuencias de polinucleótidos que codifican el polipéptido HP o un vector de expresión que comprende dicha secuencia de polinucleótidos para expresar el polipéptido HP bajo condiciones *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*.

35 En un aspecto de la divulgación, la célula huésped es un microorganismo, como una bacteria. Típicamente, el microorganismo que habita el tubo digestivo, o una sección del tubo digestivo. Los ejemplos de células huésped bacterianas adecuadas son especies bacterianas gram positivas o gram negativas. Por ejemplo, la célula huésped puede seleccionarse del grupo que consiste de *Bacteroides* spp (*Bacteroides thetaiotaomicron*), *E. coli*, *Lactococcus* spp (como *L. lactis*), *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp, y *Streptococcus* spp (como *Streptococcus thermophilus*).

40 En un aspecto de la divulgación, la célula huésped comprende una secuencia de polinucleótidos exógena que codifica HP.

45 En otro aspecto de la divulgación, la célula huésped comprende una secuencia de polinucleótidos endógena que codifica HP. Por ejemplo, la secuencia de polinucleótidos endógena bajo el control de un promotor no nativo (como un promotor constitutivo). En un ejemplo adicional, la célula huésped comprende múltiples copias de la secuencia de polinucleótidos endógena.

50 El término "célula huésped" no cubre las secuencias codificantes de nucleótidos nativos en su entorno natural cuando están bajo el control de su promotor nativo que también está en su entorno natural. Un ejemplo de una célula huésped que tiene una secuencia de nucleótidos nativa que no está en su entorno natural es una *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 que comprende la SEQ ID NO 1 en la que la SEQ ID NO 1 está bajo el control de un promotor no nativo (como un promotor constitutivo). En otro ejemplo, una *bacterioides thetaiotaomicron* VPI-5482 que comprende la SEQ ID NO 1 tiene múltiples copias de la SEQ ID NO 1.

55 Dependiendo de la naturaleza de la secuencia de nucleótidos, y/o de la conveniencia de procesamiento adicional de la proteína expresada, pueden usarse huéspedes eucariotas como células de levadura u otros hongos o de insectos (como células de insecto Sf9). En general, se prefieren las células de levadura a las células de hongos ya que son más fáciles de manipular. Sin embargo, algunas proteínas se secretan pobremente de la célula de levadura, o en algunos casos no se procesan adecuadamente (por ejemplo, hiperglicosilación en levadura). En estos casos, debería seleccionarse un organismo huésped fúngico diferente.

60 El uso de células huésped adecuadas, como células huésped de levadura, hongos y vegetales, puede proporcionar modificaciones postraduccionales (por ejemplo, miristoilación, glucosilación, truncamiento, lapidación y fosforilación de tirosina, serina o treonina) que pueden ser necesarias para conferir una actividad biológica óptima en el polipéptido descrito en la presente.

65

Las células huésped pueden cultivarse bajo condiciones adecuadas que permiten la expresión del polipéptido.

5 En algún aspecto de la divulgación, el polipéptido se puede extraer de células huésped mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo lisis enzimática, química y/o osmótica y disrupción física. El polipéptido puede purificarse y aislarse de una manera conocida *per se*.

10 Transformación de células huésped

Las enseñanzas sobre la transformación de huéspedes procariontes están bien documentadas en la técnica, por ejemplo, ver Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press). Si se usa un huésped procarionte, entonces la secuencia de nucleótidos puede necesitar ser modificada adecuadamente antes de la transformación - como mediante la eliminación de intrones.

15 Las células de hongos filamentosos pueden transformarse usando diversos métodos conocidos en la técnica, como un proceso que implica la formación de protoplastos y la transformación de los protoplastos seguido por la regeneración de la pared celular de una manera conocida. El uso de *Aspergillus* como microorganismo huésped se describe en la EP 0 238 023.

Otro organismo huésped puede ser una planta. Una revisión de las técnicas generales usadas para transformar plantas se puede encontrar en artículos de Potrykus (Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol [1991] 42:205-225) y Christou (Agro-Food-Industry Hi-Tech marzo/abril de 1994 17-27). Otras enseñanzas sobre la transformación de plantas se pueden encontrar en la EP-A-0449375.

25 Enseñanzas generales sobre la transformación de hongos, levaduras y plantas se presentan en las secciones siguientes.

30 Hongos transformados

Una célula huésped puede ser un hongo, como un moho. Los ejemplos de tales huéspedes adecuados incluyen cualquier miembro que pertenezca a los géneros *Thermomyces*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Neurospora*, *Trichoderma* y similares.

35 En un aspecto de la divulgación, la célula huésped puede ser un hongo filamentoso.

La transformación de hongos filamentosos se trata en la US-A-5741665 que establece que las técnicas estándar para la transformación de hongos filamentosos y el cultivo de hongos son bien conocidas en la técnica. Una extensa revisión de las técnicas aplicadas a *N. crassa* se encuentra, por ejemplo en Davis y de Serres, Methods Enzymol (1971) 17A: 79-143 .

40 Enseñanzas adicionales que también pueden utilizarse en la transformación de hongos filamentosos se revisan en la US-A-5674707.

45 Adicionalmente, la expresión génica en hongos filamentosos se enseña en Punt et al. (2002) Trends Biotechnol 2002 mayo;20(5):200-6, Archer & Peberdy Crit Rev Biotechnol (1997) 17(4):273-306 .

La presente descripción abarca la producción de hongos filamentosos transgénicos de acuerdo con la presente descripción preparados mediante el uso de estas técnicas estándar.

50 En un aspecto, el organismo huésped puede ser del género *Aspergillus*, como el *Aspergillus niger*.

Un *Aspergillus* transgénico también puede prepararse siguiendo, por ejemplo, las enseñanzas de Turner G. 1994 (Vectors for genetic manipulation. In: Martinelli S.D., Kinghorn J.R. (Editors) *Aspergillus: 50 years on*. Progress in industrial microbiology vol 29. Elsevier Amsterdam 1994. pp. 641-666).

Levadura transformada

60 En otro aspecto de la divulgación, el organismo transgénico puede ser una levadura.

Una revisión de los principios de la expresión génica heteróloga en levaduras se proporciona en, por ejemplo, Methods Mol Biol (1995), 49:341-54, y Curr Opin Biotechnol (1997) octubre;8(5):554-60.

65 A este respecto, las levaduras, como la especie *Saccharomyces cerevisi* o *Pichia pastoris* (ver FEMS Microbiol Rev (2000 24(1):45-66), pueden usarse como un vehículo para la expresión génica heteróloga.

Una revisión de los principios de la expresión génica heteróloga en *Saccharomyces cerevisiae* y la secreción de productos genéticos se da por E Hinchcliffe E Kenny (1993, "Yeast as a vehicle for the expression of heterologous genes", Yeasts, Vol 5, Anthony H Rose and J Stuart Harrison, eds, 2ª edición, Academic Press Ltd.).

Para la transformación de la levadura, se han desarrollado varios protocolos de transformación. Por ejemplo, se puede preparar una *Saccharomyces* transgénica siguiendo las enseñanzas de Hinnen et al., (1978, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 75, 1929); Beggs, JD (1978, Nature, Londres, 275, 104); y Ito, H et al (1983, J Bacteriology 153, 163-168).

Las células de levadura transformadas pueden seleccionarse usando varios marcadores selectivos - como marcadores de resistencia a antibióticos dominantes de marcadores auxotróficos.

Plantas/células vegetales transformadas

Una célula huésped adecuada para el presente aspecto de la divulgación puede ser una planta. A este respecto, el principio básico en la construcción de plantas modificadas genéticamente es insertar información genética en el genoma de la planta para obtener un mantenimiento estable del material genético insertado. Una revisión de las técnicas generales puede encontrarse en artículos de Potrykus (Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol [1991] 42:205-225) y Christou (Agro-Food-Industry Hi-Tech marzo/abril 1994 17-27).

La infección directa de tejidos vegetales por *Agrobacterium* es una técnica simple que ha sido ampliamente empleada y que se describe en Butcher D.N. et al., (1980), Tissue Culture Methods for Plant Pathologists, eds.: DS Ingrams y JP Helgeson, 203-208.

Otras técnicas para transformar plantas incluyen la transformación balística, la técnica de carburo con filamento de silicio (ver Frame BR, Drayton PR, Bagnaall SV, Lewnau CJ, Bullock WP, Wilson HM, Dunwell JM, Thompson JA & Wang K (1994) Production of fertile transgenic maize plants by silicon carbide whisker-mediated transformation, The Plant Journal 6: 941-948) y técnicas de transformación viral (por ejemplo, ver Meyer P, Heidmann I y Niedenhof I (1992) The use of cassava mosaic virus as a vector system for plants, Gene 110: 213-217).

Enseñanzas adicionales sobre la transformación de plantas se pueden encontrar en la EP-A-0449375.

Las células vegetales pueden cultivarse y mantenerse de acuerdo con métodos de cultivo de tejidos bien conocidos como cultivando las células en un medio de cultivo adecuado suministrado con los factores de crecimiento necesarios como aminoácidos, hormonas vegetales, vitaminas, etc.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un sistema de vectores que lleva una secuencia o constructo de nucleótidos de acuerdo con la presente descripción y que es capaz de introducir la secuencia o constructo de nucleótidos en el genoma de un organismo, como una planta. El sistema de vectores puede comprender un vector, pero puede comprender dos vectores. En el caso de dos vectores, el sistema de vectores se denomina normalmente sistema de vector binario. Los sistemas de vectores binarios se describen con más detalle en Gynheung An et al., (1980), Binary Vectors, Plant Molecular Biology Manual A3, 1-19.

Un sistema extensamente empleado para la transformación de células vegetales usa el plásmido Ti de *Agrobacterium tumefaciens* o un plásmido Ri de *Agrobacterium rhizogenes* An et al., (1986), Plant Physiol. 81, 301-305 y Butcher D.N. et al., (1980), Tissue Culture Methods for Plant Pathologists, eds.: D.S. Ingrams y J.P. Helgeson, 203-208. Después de cada método de introducción del promotor o constructo o secuencia de nucleótidos deseados en las plantas, puede ser necesaria la presencia y/o inserción de secuencias de ADN adicionales. Si, por ejemplo, para la transformación se utiliza el plásmido Ti- o Ri- de células vegetales, se pueden conectar por lo menos el límite derecho y a menudo sin embargo el límite derecho e izquierdo del ADN-T del plásmido Ti y Ri, como áreas flanqueantes de los genes introducidos. El uso de ADN-T para la transformación de células vegetales se ha estudiado intensamente y se describe en la EP-A-120 516; Hoekema, en: The Binary Plant Vector System Offset-drukkerij Kanters B.B., Alblasserdam, 1985, Capítulo V; Fraley, et al., Crit. Rev. Plant Sci., 4:1-46; y An et al., EMBO J. (1985) 4:277-284.

Cultivo y producción

Las células huésped transformadas con la secuencia de nucleótidos descrita en la presente pueden cultivarse bajo condiciones conducentes a la producción del polipéptido codificado y que facilitan la recuperación del polipéptido de las células y/o del medio de cultivo.

El medio usado para cultivar las células puede ser cualquier medio convencional adecuado para el crecimiento de la célula huésped en cuestión y obtener la expresión del polipéptido.

La proteína producida por una célula recombinante puede mostrarse en la superficie de la célula.

5 La proteína se puede secretar de las células huésped y puede recuperarse convenientemente del medio de cultivo usando procedimientos bien conocidos.

Secreción

10 A menudo, es deseable que la proteína se secrete desde la célula huésped de expresión al medio de cultivo de donde la proteína puede recuperarse más fácilmente. De acuerdo con la presente descripción, la secuencia líder de secreción puede seleccionarse en base al huésped de expresión deseado. También pueden usarse secuencias señal híbridas con el contexto de la presente invención.

15 Ejemplos típicos de secuencias líder de secreción heterólogas son aquellas que se originan del gen de la amiloglucosidasa (AG) fúngica (*gla A* - versiones de 18 y 24 aminoácidos, por ejemplo, de *Aspergillus*), el gen del factor a- (levaduras, por ejemplo, *Saccharomyces*, *Kluyveromyces* y *Hansenula*) o el gen de α-amilasa (*Bacillus*).

20 A modo de ejemplo, la secreción de proteínas heterólogas en *E. coli* se revisa en *Methods Enzymol* (1990) 182: 132-43.

Vectores de expresión

El término "vector de expresión" significa un constructo capaz de expresión *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

25 El término "constructo" - que es sinónimo de términos como "conjugado", "casete" e "híbrido" - incluye una secuencia de nucleótidos como se describe en la presente que puede estar unida opcionalmente directa o indirectamente a un promotor. Un ejemplo de unión indirecta es la provisión de un grupo espaciador adecuado como una secuencia intrón, como el intrón Sh1 o el intrón ADH, intermedio al promotor y a la secuencia de nucleótidos de la presente invención. Lo mismo es cierto para el término "fusionado" en relación con la presente invención que incluye la unión directa o indirecta. En algunos casos, los términos no cubren la combinación natural de la secuencia de nucleótidos que codifica para la proteína normalmente asociada con el promotor del gen de tipo salvaje y cuando ambos están en su entorno natural.

35 El constructo puede incluso contener o expresar un marcador, lo que permite la selección del constructo genético.

Para algunas aplicaciones, el constructo comprende por lo menos la secuencia de nucleótidos descrita en la presente ligada operativamente a un promotor.

40 La secuencia de nucleótidos de la presente descripción puede estar presente en un vector en el que la secuencia de nucleótidos está ligada operativamente a secuencias reguladoras capaces de proporcionar la expresión de la secuencia de nucleótidos mediante una célula huésped adecuada.

45 En algunas realizaciones, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP de un vector de expresión puede estar optimizada con codón para la célula huésped que se transformará o se transfectará o se transfectará con la secuencia de polinucleótidos.

50 El término "ligado operativamente" se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes descritos están en una relación que les permite funcionar de la manera pretendida. Una secuencia reguladora "ligada operativamente" a una secuencia codificante está ligada de tal manera que la expresión de la secuencia codificante se logra en condiciones compatibles con las secuencias de control. Por ejemplo, un promotor está ligado operativamente a una secuencia codificante si controla la transcripción de la secuencia codificante.

55 El término "secuencias reguladoras" incluye promotores y potenciadores y otras señales de regulación de la expresión.

El término "promotor" se usa en el sentido normal de la técnica, por ejemplo, un sitio de unión de ARN polimerasa. El promotor puede ser heterólogo u homólogo a la secuencia de nucleótidos.

60 La expresión mejorada de la secuencia de nucleótidos descrita en la presente también se puede lograr mediante la selección de regiones reguladoras heterólogas, por ejemplo, promotor, líder de secreción y regiones de terminación.

65 En una realización, la secuencia de nucleótidos como se describe en la presente está ligada operativamente a por lo menos un promotor.

Otros promotores pueden incluso usarse para dirigir la expresión del polipéptido descrito en la presente.

5 Los ejemplos de promotores adecuados para dirigir la transcripción de la secuencia de nucleótidos en un huésped bacteriano, fúngico o de levadura son bien conocidos en la técnica.

10 El promotor puede incluir adicionalmente características para asegurar o aumentar la expresión en un huésped adecuado. Por ejemplo, las características pueden ser regiones conservadas, como una caja Pribnow o una caja TATA.

Una vez transformado en un huésped adecuado, el vector puede replicarse y funcionar independientemente del genoma del huésped, o puede, en algunos casos, incorporarse en el genoma de una célula huésped adecuada. En algunos casos, el término "incorporado" abarca la incorporación estable en el genoma.

15 Los vectores para su uso en la presente invención pueden transformarse en una célula huésped adecuada como se describe en la presente para proporcionar la expresión de un polipéptido de la presente descripción.

El vector puede ser un plásmido, una partícula de fago o simplemente un inserto genómico potencial.

20 La elección del vector, por ejemplo, un plásmido, cósmido o vector de fago dependerá a menudo de la célula huésped en la que se va a introducir.

25 Los vectores para su uso en la presente invención pueden contener uno o más genes marcadores seleccionables - como un gen, que confiere resistencia a antibióticos, por ejemplo, resistencia ampicilina, kanamicina, cloranfenicol o tetraciclina. Alternativamente, la selección puede lograrse por co-transformación (como se describe en la WO91/17243).

30 Los vectores pueden usarse *in vitro*, por ejemplo para la producción de ARN o usarse para transfectar, transformar, transducir o infectar una célula huésped.

El vector puede comprender además una secuencia de nucleótidos que permite al vector replicarse en la célula huésped en cuestión. Ejemplos de tales secuencias son los orígenes de la replicación de plásmidos pUC19, pACYC177, pUB110, pE194, pAMB1 y pJ702.

35 En una realización, un vector de expresión comprende una o más secuencias de polinucleótidos de acuerdo con la presente invención. La secuencia de polinucleótidos puede ser heteróloga u homóloga a una célula huésped transformada o transfectada con el vector de expresión.

40 **Trastornos**

El polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de un trastorno en un sujeto, en donde dicho trastorno es un trastorno inflamatorio y/o un trastorno autoinmune. El trastorno también puede ser del CNS, incluyendo el autismo.

45 En una realización, el trastorno afecta el tubo digestivo, una sección del tubo digestivo, el hígado, las células hepáticas, las células epiteliales, las células epidérmicas, las células neuronales, el páncreas y/o las células pancreáticas (como los islotes de Langerhans), los riñones, el bazo, los pulmones y el corazón y/o células de los mismos.

50 Ejemplos de secciones (es decir, partes) del tubo digestivo incluyen la boca, el esófago, el estómago y el intestino (como el intestino delgado (por ejemplo, el duodeno, el yeyuno y el íleon) y/o el intestino grueso (por ejemplo, el intestino ciego, el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente y el colon sigmoide)).

55 Los ejemplos de células epiteliales incluyen células epiteliales intestinales, orales, pulmonares, nasales y vaginales.

60 En una realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste de trastorno inflamatorio intestinal (IBD), colitis, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, enfermedad celíaca, dermatitis atópica, rinitis, síndrome del intestino irritable (IBS), colitis ulcerosa, pouchitis, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, enfermedades atópicas, enterocolitis necrosante, enfermedad del hígado graso no alcohólica, infección gastrointestinal, lupus, nefritis/glomerulonefritis, asma, EPOC, miocarditis y combinaciones de los mismos.

En un aspecto, el trastorno afecta el intestino.

65 En un aspecto, el trastorno es un trastorno inflamatorio. Por ejemplo, el trastorno es un trastorno

inflamatorio intestinal (IBD) como la enfermedad de Crohn.

En un aspecto, el trastorno es un trastorno autoinmune. Por ejemplo, el trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste de colitis ulcerosa, pouchitis, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, alergias (incluyendo la enfermedad celíaca), dermatitis atópica, rinitis, lupus, nefritis/glomerulonefritis, asma, EPOC y miocarditis.

Sujeto

En una realización, el sujeto es un animal monogástrico.

Los ejemplos de animales monogástricos incluyen aves de corral, humanos, ratas, cerdos, perros, gatos, caballos y conejos.

En otra realización, el sujeto es un mamífero como un mamífero monogástrico.

Los ejemplos de mamíferos monogástricos incluyen omnívoros (como humanos, ratas y cerdos), carnívoros (como perros y gatos) y herbívoros (como caballos y conejos).

En una realización, el sujeto es un ser humano.

En un aspecto, el sujeto tiene un trastorno que se selecciona del grupo que consiste de trastorno inflamatorio intestinal (IBD), colitis, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, enfermedad celíaca, dermatitis atópica, rinitis, síndrome del intestino irritable (IBS), colitis ulcerosa, pouchitis, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, enfermedades atópicas, enterocolitis necrosante, enfermedad del hígado graso no alcohólica, infección gastrointestinal, lupus, nefritis/glomerulonefritis, asma, EPOC, miocarditis y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el sujeto tiene IBD.

Modulación/regulación

Los términos "modulación" y "regulación" se pueden usar de manera intercambiable en la presente.

En una realización el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para modular la inflamación de una célula, un tejido o un órgano en un sujeto.

En una realización, el término "modulación" se refiere a un aumento y/o inducción y/o promoción y/o activación. En una realización alternativa, el término "modulación" se refiere a una disminución y/o reducción y/o inhibición.

En una realización, el término "regulación" se refiere a una regulación por incremento. En una realización alternativa, el término "regulación" se refiere a una regulación por disminución.

En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente reduce la inflamación de una célula, un tejido o un órgano. Por ejemplo, se reduce la inflamación del tubo digestivo, una sección (es decir, parte) del tubo digestivo (como el intestino), el hígado, las células hepáticas, las células epiteliales, las células epidérmicas, las células neuronales, el páncreas y/o las células pancreáticas (como los islotes de Langerhans), los riñones, el bazo, los pulmones y el corazón y/o sus células.

En un ejemplo, se reduce la inflamación del tubo digestivo o parte del mismo (como el intestino).

En otro ejemplo, se reduce la inflamación por células epiteliales del tejido o el órgano.

El término "inflamación" como se usa en la presente se refiere a uno o más de los siguientes: enrojecimiento, hinchazón, dolor, sensibilidad, calor y función alterada de una célula, un tejido u órgano debido a un proceso inflamatorio desencadenado por la sobre-reacción del sistema inmune.

En una realización, el número de células que están inflamadas en un sujeto es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los números de células que se inflaman en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

En una realización, la cantidad de un tejido u órgano que está inflamado en un sujeto es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con la cantidad de tejido u órgano que está inflamado en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la

presente.

En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente reduce la inflamación por células epiteliales del tejido o el órgano.

Por ejemplo, las células epiteliales son células epiteliales del tubo digestivo o parte del mismo (como el intestino).

Sin pretender estar sujetos a ninguna teoría, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente aumenta la producción de células T (como células T reguladoras que también pueden ser referidas como Tregs) en un sujeto. Este aumento en los números Treg puede combatir los efectos de otras células T efectoras (también referidas como Tefs), como Th1, Th17 y Th2 que conducen las condiciones de inflamación, autoinmunes y alérgicas/atópicas. En la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se pierde el equilibrio de las células Teff/Treg.

En una realización, la producción de células T en un sujeto se aumenta de manera que haya por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% más de células T, o más del 100% de más células T después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el número de células T en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Integridad de barrera intestinal

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para mejorar la integridad de la barrera intestinal en un sujeto.

El término "mejorar la integridad de la barrera intestinal" como se usa en la presente se refiere a una reducción en los números y/o tipos de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los números y/o tipos de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto antes de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

En una realización, los números de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto son por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menores después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el número de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

En una realización, hay por lo menos un 5%, 10%, 15% o 20% menos tipos de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los tipos de microorganismos que se propagan desde el intestino a otras células en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Niveles de bacterias

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para modificar la composición bacteriana en un tejido u órgano para proporcionar una microbiota más beneficiosa. Por ejemplo, la invención puede usarse para reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias fermentadoras de lactosa (como *E. coli*) en un tejido o un órgano en un sujeto y/o reducir el nivel de uno o más tipos de fermenta bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido o un órgano en un sujeto.

El término "reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias fermentadoras de lactosa" como se usa en la presente se refiere a una reducción en los números de bacterias fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los números de bacterias fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto antes de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

En una realización, los números de bacterias fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto son por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% inferiores después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el número de bacterias fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Ejemplos de bacterias fermentadoras de lactosa incluyen *E. coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*.

El término "reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias no fermentadoras de lactosa" como se usa en la presente se refiere a una reducción en los números de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto después de la administración del polipéptido o polinucleótido cuando se compara con los números de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto antes de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

En una realización, los números de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto son por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% inferiores después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los números de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido u órgano en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Ejemplos de bacterias no fermentadoras de lactosa incluyen *Salmonella*, especies de *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Shigella*.

En una realización, el tejido u órgano se selecciona del grupo que consiste de nódulos linfáticos mesentéricos, hígado, páncreas, bazo y combinaciones de los mismos.

Regulación del apetito y/o peso

En una realización, el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica dicho polipéptido se usa para regular el apetito (por ejemplo, ingesta de alimentos) en un sujeto (tal como un sujeto con IBD).

Como se usa en la presente, el término "regular el apetito" o "regulación del apetito" se refiere a la capacidad de modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) el deseo de un individuo de comer alimentos.

En una realización, el término "regular" o "regulación" se refiere a un aumento del apetito (por ejemplo, ingesta de alimentos). En una realización alternativa, el término "regular" o "regulación" se refiere a una disminución del apetito (por ejemplo, ingesta de alimentos).

Por ejemplo, el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente mantiene o estimula el apetito en el sujeto.

En una realización, el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica dicho polipéptido se usa para regular el peso de un sujeto (como un sujeto con IBD).

En una realización, el término "regular" o "regulación" se refiere a un aumento en el peso. En una realización alternativa, el término "regular" o "regulación" se refiere a una disminución en el peso.

Por ejemplo, el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente mantiene el peso de un sujeto o aumenta el peso de un sujeto.

Sin desear estar sujetos por la teoría, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente ejerce un efecto estimulador sobre el apetito de un sujeto al regular por disminución la expresión de genes asociados con la supresión del apetito (como genes que codifican las hormonas de saciedad). *Agt*, *Cartpt*, *Cck*, *Cxcl12* y *Gcg* son ejemplos de genes asociados con la regulación del apetito y la regulación por disminución de uno o más de estos genes está asociada con la supresión del apetito.

La colecistoquinina (Cck) y el glucagón (Gcg) son ejemplos de hormonas de saciedad.

En un aspecto, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente estimula el apetito en el sujeto de tal manera que el sujeto consume por lo menos un 5%, 10% o 15% más de alimento después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente. Adicional, o alternativamente, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente estimula el apetito en el sujeto de tal manera que después de 1 mes desde la primera administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente, el peso del sujeto es por lo menos un 2%, 5%, o 10% más alto que cuando se compara con el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente reduce el nivel de colecistoquinina (Cck) y/o glucagón (Gcg) en la sangre de un sujeto.

En un aspecto, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente reduce el nivel de colecistocinina (Cck) y/o glucagón (Gcg) en la sangre de un sujeto en por lo menos un 5%, 10%, 15% o 20 % después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica como se describe en la presente.

En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente regula por disminución la expresión del gen que codifica la colecistoquinina (Cck) y/o la expresión del gen que codifica el glucagón (Gcg) en una célula o células de un sujeto.

En un aspecto, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente disminuye la expresión del gen que codifica la colecistoquinina (Cck) de tal manera que el nivel de expresión (por ejemplo, nivel de ARNm) es por lo menos un 5%, 10%, 15% o 20 % menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel de expresión en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

En un aspecto, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente disminuye la expresión del gen que codifica el glucagón (Gcg) de tal manera que el nivel de expresión (por ejemplo, nivel de ARNm) es por lo menos un 5%, 10%, 15% o 20% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel de expresión en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP o como se describe en la presente.

Mantener la longitud de parte del intestino

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para mantener la longitud de una parte del intestino (tal como el intestino grueso y/o el intestino delgado) de un sujeto.

Ejemplos de secciones (es decir, partes) del intestino incluyen el intestino delgado (por ejemplo, el duodeno, el yeyuno y el íleon) y/o el intestino grueso (por ejemplo, intestino ciego, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y colon sigmoide).

El término "mantiene la longitud" como se usa en la presente se refiere a que no hay o hay sólo un pequeño cambio en la longitud de parte del intestino después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con la longitud de esa parte del intestino antes de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

En una realización, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente previene una reducción en la longitud del intestino grueso. Adicional o alternativamente, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente previene un aumento en la longitud del intestino delgado.

En una realización, un pequeño cambio en la longitud del intestino grueso de un sujeto es una reducción en la longitud de menos del 5%, 2% o 1% después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con la longitud del intestino grueso en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

En una realización, un pequeño cambio en la longitud del intestino delgado de un sujeto es un aumento en la longitud de menos del 1%, 2%, 5%, 7% o 10% después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente comparado con la longitud del intestino delgado en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Alteración del intestino

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para reducir la alteración del intestino (por ejemplo, intestino grueso) de un sujeto (tal como un sujeto con IBD).

El término "alteración del intestino de un sujeto" como se usa en la presente se refiere a un efecto sobre la integridad del epitelio de la mucosa y/o un efecto sobre el número de células caliciformes en el epitelio y/o un efecto sobre el número de células inmunes que se infiltran en la lámina propia.

En una realización, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de la descripción reduce o previene la alteración de la integridad del epitelio de la mucosa y/o reduce o previene una reducción en el número de células

caliciformes en el epitelio y/o reduce o previene la infiltración de células inmunes en la lámina propia.

5 En una realización, una reducción en la alteración de la integridad del epitelio de la mucosa es una reducción de por lo menos el 5%, 10%, 15% o 20% en el número de bacterias que cruzan desde el lumen intestinal a células intestinales después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el número de bacterias que cruzan desde el lumen intestinal a células intestinales en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

10 En una realización, un aumento en el número de células caliciformes en el epitelio es un aumento de por lo menos el 2%, 5%, 10%, 15% o 20% en el número de células caliciformes en el epitelio de un sujeto después de la administración de el polipéptido o como se describe en la presente cuando se compara con el número de células caliciformes en el epitelio de un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

15 En una realización, la reducción en la infiltración de células inmunes en la lámina propia es tal que durante un período de tiempo fijo (como 24 horas) hay una reducción de por lo menos el 5%, 10%, 15%, 20% o 30 % en el número de células inmunes (por ejemplo, células T) que cruzan a la lámina propia después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el número de células inmunes (por ejemplo, células T) que cruzan de las células de lámina propia en un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica HP como se describe en la presente.

Genes pro-inflamatorios y genes de integridad de la barrera

25 En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para regular la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios y/o antiinflamatorios y/o uno o más genes de integridad de la barrera en una célula o células de un sujeto.

30 En una realización, el término "regular" se refiere a una regulación por incremento en la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios o genes antiinflamatorios. En una realización alternativa, el término "regular" se refiere a una regulación por disminución en la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios o genes antiinflamatorios.

35 En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente regula por disminución la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios en una célula o células de un sujeto.

40 El término "gen pro-inflamatorio" como se usa en la presente se refiere a un gen que, cuando se expresa, promueve la inflamación. Los ejemplos de genes pro-inflamatorios incluyen genes que codifican pero no están limitados a IL1- β , IL4, IL5, IL6, IL8, IL12, IL13, IL17, IL21, IL22, IL23, IL27, IFN γ , CCL2, CCL3, CCL5, CCL20, CXCL5, CXCL10, CXCL12, CXCL13, y TNF- α .

En una realización, el gen pro-inflamatorio se selecciona del grupo que consiste de IL6, CXCL10 y TNF- α .

45 En una realización, el nivel de expresión (por ejemplo, el nivel de ARNm) de uno o más genes pro-inflamatorios se disminuye (es decir, se regula por disminución) de tal manera que el nivel es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% más bajo después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

50 El término "genes de integridad de la barrera" como se usa en la presente se refiere a un gen que, cuando se expresa, tiene un papel en la función de la barrera del intestino como la reparación de la barrera y la prevención de que microorganismos crucen la barrera. Los ejemplos de genes de integridad de la barrera incluyen genes que codifican Retnlg|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2 y Nr1d1|Thra.

55 En una realización, el término "regular" se refiere a una regulación por incremento en la expresión de uno o más genes de integridad de la barrera. En una realización alternativa, el término "regular" se refiere a una regulación por disminución en la expresión de uno o más genes de integridad de la barrera.

60 En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente regula por incremento la expresión de genes de integridad de la barrera en una célula o células de un sujeto.

65 En una realización, el gen de integridad de la barrera se selecciona del grupo que consiste de Retnlg|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2, y Nr1d1|Thra.

En una realización, el nivel de expresión (por ejemplo, el nivel de ARNm) de uno o más genes de integridad de la barrera se aumenta (es decir, regula por incremento) de manera que el nivel es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% mayor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de administrar el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

En una realización, el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente regula por incremento la expresión de genes antiinflamatorios.

10 Regulación de la expresión génica

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para regular la expresión en una célula o células de un sujeto (tal como un sujeto con IBD) de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de gen beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gen gamma tipo resistina beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), gen de sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si), gen de defensina alfa 24 (Defa24), gen de hidroxesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), gen de hidroxesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2 (Hsd17b2), molécula beta tipo resistina (RELMb), y gen receptor nuclear 1D1 receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra).

Los términos "Reg", "Reg3" y "Reg3b" como se usan en la presente son intercambiables.

Los términos "Hsd", "Hsd17b2" o "Hsd17b2" como se usan en la presente son intercambiables.

En una realización, el término "regular" se refiere a una regulación por incremento en la expresión de los genes. En una realización alternativa, el término "regular" se refiere a una regulación por disminución en la expresión de los genes.

La presente invención es útil en la regulación de la expresión de genes pro-inflamatorios y/o genes de integridad de la barrera.

Para evitar dudas, los genes pro-inflamatorios incluyen IL- β , IL4, IL5, IL6, IL8, IL12, IL13, IL17, IL21, IL22, IL23, IL27, IFN α , CCL2, CCL3, CCL5, CCL20, CXCL5, CXCL10, CXCL12, CXCL13 y TNF- α .

Para evitar dudas, los genes de integridad de la barrera incluyen Retnlg|Retnlb, Si, Defa24, Hsd11b2, Hsd17b2 y Nrd1|Thra.

En una realización, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente disminuye la expresión de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de gen beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gen gamma tipo resistina beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), molécula beta tipo resistina (RELMb), gen de sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si), y gen de defensina alfa 24 (Defa24). Por ejemplo, el nivel de expresión (por ejemplo, el nivel de ARNm) de uno o más genes seleccionados del grupo disminuye (es decir, se regula por disminución) de manera que el nivel es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

En una realización, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos como se describe en la presente aumenta la expresión de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste del gen de hidroxesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), gen de hidroxesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2 (Hsd17b2), y gen receptor nuclear 1D1 receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra). Por ejemplo, el nivel de expresión (por ejemplo, el nivel de ARNm) de uno o más genes seleccionados del grupo aumenta (es decir, se regula por incremento) de manera que el nivel es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% mayor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótido que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

Vías proinflamatorias

En una realización, el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para reducir la activación de las vías pro-inflamatorias en una célula o células de un sujeto.

La reducción en la activación de las vías pro-inflamatorias puede determinarse determinando la inflamación en un sujeto.

La inflamación en un sujeto puede determinarse determinando los niveles de citoquinas y quimioquinas pro-

5 inflamatorias en muestras de tejido, suero y/o heces en un sujeto antes, y después, de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente. Por ejemplo, se pueden monitorizar los niveles de uno o más de los siguientes: IL-1, IL-4, IL5, IL6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, IL- 22, IL23, TNF α , IFN γ , CXCL1, CXCL10, suero de CCL20 y calprotectina fecal, proteínas de unión a calcio SA1009/SA1008, e interferones Tipo 1, marcadores de CD como CD163, CD14, factores de transcripción inflamatorios como NF- κ B, STAT y MAPquinasas, proteína c-reactiva (CRP), velocidad de sedimentación globular (ESR), proteínas del complemento, albúmina sérica, evaluación histológica de tejidos y órganos objetivo, índices de actividad de la enfermedad.

10 En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para reducir la actividad y/o expresión de NF- κ B en una célula o células (como células epiteliales, células epidérmicas, células neuronales, hígado, bazo, riñón, pulmón, corazón y/o células pancreáticas) de un sujeto.

15 Por ejemplo, la actividad de NF- κ B disminuye de tal manera que la actividad de NF- κ B es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

20 Por ejemplo, el nivel de expresión (por ejemplo, ARNm) de NF- κ B se disminuye (es decir, se regula por disminución) de modo que el nivel es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP como se describe en la presente.

25 ***Tubo digestivo***

Las partes del tubo digestivo incluyen la boca, el esófago, el estómago y el intestino (como el intestino delgado (por ejemplo, el duodeno, el yeyuno y el íleon) y/o el intestino grueso (por ejemplo, intestino ciego, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y colon sigmoide).

30 En la presente, el término "intestino grueso" puede usarse de manera intercambiable con el término "colon".

En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para mejorar la salud del tubo digestivo en un sujeto.

35 El término "mejorar la salud del tubo digestivo" como se usa en la presente se refiere a reducir el nivel de inflamación en el tubo digestivo o parte del mismo y/o mejorar la microbiota intestinal.

40 En una realización, el nivel de inflamación en el tubo digestivo es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel de inflamación en el canal de un sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

45 En una realización, el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, se usa para mejorar la microbiota intestinal en un sujeto.

El término "microbiota intestinal" como se usa en la presente se refiere a microorganismos que viven en el tracto digestivo de los animales huéspedes. Estos microorganismos realizan una amplia variedad de funciones metabólicas, estructurales, protectoras y otras beneficiosas.

50 Como se usa en la presente, el término "mejorar la microbiota intestinal" se refiere a aumentar el número y/o tipo de microorganismos deseables presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped), y/o aumentar la actividad de dichos microorganismos deseables en términos de sus funciones metabólicas, estructurales, protectoras y otras beneficiosas. El término "mejorar la microbiota intestinal" también puede referirse a la disminución del número y/o tipo de microorganismos no deseables presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped), y/o disminuir la actividad de dichos microorganismos no deseables en términos de sus funciones metabólicas, estructurales, protectoras y otras beneficiosas.

60 Los microorganismos que son deseables en el intestino de un huésped son aquellos microorganismos que tienen una función protectora y beneficiosa. Las bacterias Firmicutes y/o Bacteroidetes son ejemplos de microorganismos deseables en el intestino de un huésped.

65 Los microorganismos que no son deseables en el intestino de un huésped son aquellos microorganismos que pueden interferir con las funciones metabólicas, estructurales, protectoras y otras beneficiosas de microorganismos deseables en el intestino que tienen una función protectora y beneficiosa. Adicional o alternativamente, los microorganismos no deseables son aquellos que provocan, por ejemplo, inflamación y/o

diarrea. El *E. coli* (ETEC, EPEC, EIEC, EHEC y/o EAEC) es un ejemplo de un microorganismo no deseable en el intestino de un huésped.

5 Por ejemplo, los números (es decir, los niveles) de las bacterias Firmicutes y/o Bacteroidetes se aumentan y los números de *E. coli* se reducen; dicha mejora en la microbiota intestinal puede tener lugar en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) una vez que se ha administrado al sujeto el polipéptido HP o la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP que comprende dicha secuencia de polinucleótidos que comprende un vector de expresión que comprende dicha secuencia de polinucleótidos.

10 En una realización, el número de microorganismos deseables (como bacterias Firmicutes y/o Bacteroidetes) presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped) se aumenta de manera tal que la cantidad de microorganismos es por lo menos un 10%, 20%, 30 %, 40% o 50% mayor, o más del 100% mayor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente. Adicional, o alternativamente, los tipos de microorganismos deseables (como la bacteria *Clostridium* grupo XIVa) presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped), se aumentan de tal manera que hay por lo menos un 2%, 5%, 10%, o 15% más tipos de microorganismos después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los tipos en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente

20 En una realización, la proteína de la invención modifica la composición bacteriana en el intestino de un sujeto para proporcionar una microbiota beneficiosa. Por ejemplo, el número de microorganismos no deseables (como *E. coli* (ETEC, EPEC, EIEC, EHEC y/o EAEC)) presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped), disminuye de tal manera que la cantidad de microorganismos es por lo menos un 10%, 20%, 30%, 40% o 25 50% menor después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con el nivel en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente. Adicional, o alternativamente, los tipos de microorganismos no deseables (como *E. Coli*) presentes en el intestino de un sujeto (por ejemplo, el huésped), se disminuyen de manera que hay por lo menos un 1%, 2%, 5% o 10%, menos tipos de microorganismos no deseables después de la administración del polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente cuando se compara con los tipos en el sujeto antes de que se administre al sujeto el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente.

Encapsulación

35 En una realización, la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP está encapsulada.

En una realización adicional, se encapsula una composición farmacéutica que comprende la secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP o está encapsulada.

40 El término "encapsulado" como se usa en la presente se refiere a un medio para proteger el polipéptido o polinucleótido como se describe en la presente de un entorno incompatible por separación física de manera que pueda administrarse al sitio objetivo (por ejemplo, el intestino) sin degradación o degradación significativa para que el polipéptido o polinucleótido pueda tener un efecto en el sitio objetivo. Un ejemplo es una cápsula con recubrimiento entérico o una cápsula entéricamente resistente.

45 Incluso cuando el objetivo de la encapsulación es el aislamiento del polipéptido o polinucleótido de su entorno, el recubrimiento o cubierta protectora debe romperse en el momento de la acción deseada. La ruptura del recubrimiento o cubierta protectora se produce típicamente mediante la aplicación de estímulos químicos y físicos como presión, ataque enzimático, reacción química y disgregación física.

50 Por ejemplo, la encapsulación asegura que el polipéptido o polinucleótido pueda ser ingerido de manera que el polipéptido o polinucleótido pueda administrarse al sitio objetivo (por ejemplo, el intestino) en una cantidad que sea eficaz para producir un efecto en el sitio objetivo.

55 Composición farmacéutica

En una realización, una composición farmacéutica comprende el polipéptido HP, o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP, y opcionalmente un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 La composición farmacéutica puede ser cualquier composición farmacéutica. En un aspecto, la composición farmacéutica es para la administración por vía oral, enteral o rectal. Por ejemplo, la composición puede ser una composición comestible. "Comestible" significa un material que está aprobado para el consumo humano o animal.

65 Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

Ejemplos de tales excipientes adecuados para las varias formas diferentes de composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden encontrar en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

5 Los portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit, 1985).

10 Los ejemplos de portadores adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares.

15 Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen uno o más de: agua, etanol, glicerol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

20 La elección del portador, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el portador, excipiente o diluyente cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizante(s) adecuados.

Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

25 Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

30 Se pueden proporcionar conservantes, estabilizadores, colorantes e incluso agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

En un aspecto, el polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de la composición farmacéutica está encapsulada.

35 En otro aspecto, el polipéptido de la composición farmacéutica es un polipéptido recombinante.

En un aspecto adicional, la secuencia de polinucleótidos de la composición farmacéutica codifica un polipéptido recombinante.

40 En un aspecto adicional, un vector de expresión comprende dicha secuencia de polinucleótidos de la composición farmacéutica.

45 El producto farmacéutico puede estar en la forma de una solución o como un sólido - dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

50 Como se usa en la presente, el término "medicamento" abarca medicamentos tanto para uso humano como animal en medicina humana y veterinaria. Adicionalmente, el término "medicamento" como se usa en la presente significa cualquier sustancia, que proporciona un efecto terapéutico y/o beneficioso. El término "medicamento" como se usa en la presente no se limita necesariamente a sustancias que necesitan Aprobación de Comercialización, sino que puede incluir sustancias que pueden usarse en cosméticos, nutracéuticos, alimentos (incluyendo alimentos y bebidas, por ejemplo), cultivos probióticos, suplementos nutricionales y remedios naturales. Adicionalmente, el término "medicamento", tal como se usa en la presente, abarca un producto diseñado para su incorporación a la alimentación animal, por ejemplo, alimento para el ganado y/o alimento para mascotas.

55 **Suplementos nutricionales**

Los portadores, diluyentes y excipientes nutricionalmente aceptables incluyen los adecuados para consumo humano o animal y que se utilizan como estándar en la industria alimenticia. Los portadores, diluyentes y excipientes nutricionalmente aceptables típicos serán familiares para los expertos en la técnica.

60 **Piensos/productos**

65 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a piensos, productos alimenticios, suplementos dietéticos y aditivos alimenticios que comprenden el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP o una célula huésped que comprende dicha secuencia de polinucleótidos o una célula huésped que

comprende un vector de expresión que comprende dicha secuencia de polinucleótidos.

Los términos "pienso", "producto alimenticio", "aditivo alimenticio" y "suplemento dietético" tal como se usan en la presente se pretende que cubran todos los productos consumibles que pueden ser sólidos, gelatinosos o líquidos.

El término "producto alimenticio" se usa en un sentido amplio, y cubre los alimentos para humanos así como los alimentos para animales (es decir, un pienso). En un aspecto, el producto alimenticio es para consumo humano. Los ejemplos de productos alimenticios incluyen productos lácteos (como leche, queso, bebidas que comprenden proteína de suero de leche, bebidas lácteas, bebidas de bacterias de ácido láctico, yogur, yogur para beber), productos de panadería, bebidas y polvos para bebidas.

El "pienso", "producto alimenticio", "aditivo alimenticio" y "suplemento dietético" pueden estar en forma de una solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

Como se usa en la presente, el término "suplemento dietético" incluye una formulación que es o puede añadirse a un producto alimenticio o pienso como un suplemento nutricional. El término "suplemento dietético" como se usa en la presente también se refiere a formulaciones que pueden usarse a niveles bajos en una amplia variedad de productos que requieren gelificación, texturización, estabilización, suspensión, formación de película y estructuración, retención de jugosidad y sensación en la boca mejorada, sin añadir viscosidad.

Los productos alimenticios adecuados pueden incluir, por ejemplo, productos alimenticios funcionales, composiciones alimenticias, alimentos para mascotas, alimentos para ganado, alimentos saludables, piensos y similares. En un aspecto, el producto alimenticio es un alimento saludable.

Como se usa en la presente, el término "producto alimenticio funcional" significa alimento que es capaz de proporcionar no solo un efecto nutricional, sino que también es capaz de proporcionar un efecto beneficioso adicional al consumidor. Por consiguiente, los alimentos funcionales son alimentos ordinarios que tienen componentes o ingredientes (como los descritos en la presente) incorporados en ellos que imparten al alimento un beneficio funcional específico, por ejemplo, médico o fisiológico, además de un efecto puramente nutricional.

Los ejemplos de productos alimenticios específicos incluyen productos a base de leche, postres listos para el consumo, polvos para la reconstitución con, por ejemplo, leche o agua, bebidas lácteas con chocolate, bebidas a base de malta, platos listos para el consumo, platos instantáneos o bebidas para humanos o composiciones alimenticias que representan una dieta completa o parcial destinada a mascotas o ganado.

El pienso, el producto alimenticio, el suplemento dietético o el aditivo alimenticio de acuerdo con la presente divulgación está destinado a seres humanos, mascotas o ganado como animales monogástricos. El pienso, producto alimenticio, suplemento dietético o aditivo alimenticio puede estar destinado a animales seleccionados del grupo que consiste de perros, gatos, cerdos, caballos o aves de corral. En una realización adicional, el producto alimenticio, suplemento dietético o aditivo alimenticio está destinado a especies adultas, en particular adultos humanos.

El término "producto a base de leche" como se usa en la presente significa cualquier producto lácteo líquido o semisólido o a base de suero que tenga un contenido de grasa variable. El producto lácteo puede ser, por ejemplo, leche de vaca, leche de cabra, leche de oveja, leche desnatada, leche entera, leche recombinada de leche en polvo y suero de leche sin procesar, o un producto procesado, como yogur, leche cuajada, cuajada, leche agria, leche entera agria, leche de mantequilla y otros productos de leche agria. Otro grupo importante incluye las bebidas lácteas, como bebidas de suero de leche, leches fermentadas, leches condensadas, leches para niños o bebés; leches aromatizadas, helado; alimentos que contienen leche como dulces.

Los piensos, productos alimenticios, suplementos dietéticos o aditivos alimenticios de la presente divulgación pueden estar, o pueden ser agregados a, complementos alimenticios, también denominados en la presente como suplementos dietéticos o nutricionales o aditivos alimenticios.

Los piensos, productos alimenticios, suplementos dietéticos o aditivos alimenticios de acuerdo con la divulgación también pueden usarse en nutrición animal (por ejemplo, en nutrición de cerdos), particularmente en el período de destete temprano y en el período de engorde del crecimiento. Se espera que los piensos, productos alimenticios, suplementos dietéticos o aditivos alimenticios mejoren la función inmunológica para reducir y prevenir enfermedades infecciosas, alteren beneficiosamente la composición de la microbiota y mejoren el crecimiento y el rendimiento de los animales, por ejemplo, mediante una mayor eficiencia de conversión alimenticia.

Administración

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para las vías de

administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

5 En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención están adaptadas para vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, nasal, bucal o sublingual.

En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención están adaptadas para administración oral.

10 Para la administración oral, se hace un uso particular de pastillas comprimidas, píldoras, comprimidos, cápsulas de gel, gotas y cápsulas.

15 Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, aerosoles, soluciones o polvos para uso externo.

20 Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche para la piel. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse a una crema que consiste de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. En otro ejemplo, el ingrediente activo también puede incorporarse en una pomada que consiste de una base de cera blanca o parafina blanda blanca junto con los estabilizadores y conservantes que sean requeridos.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de dosificación unitaria, es decir, en forma de porciones discretas que contienen una dosis unitaria, o un múltiplo o subunidad de una dosis unitaria.

Dosificación

30 Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos o una célula huésped tal como se describen en la presente para administrar a un sujeto sin excesiva experimentación. Típicamente, un médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un paciente individual y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad de la cepa bacteriana específica empleada, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de esa cepa, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos, gravedad de la afección en particular y la terapia a la que está sometido el individuo. Las dosificaciones divulgadas en la presente son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación más altos o más bajos.

40 Combinaciones

En un aspecto, el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP se administran en combinación con uno o más de otros agentes activos. En tales casos, el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP pueden administrarse consecutiva, simultánea o secuencialmente con uno o más de otros agentes activos.

Por ejemplo, por lo menos dos del polipéptido HP, la secuencia de polinucleótidos y la célula huésped como se describen en la presente se administran al sujeto.

50 Por ejemplo, un tipo de célula huésped (por ejemplo, *L. lactis* transformada con una secuencia de polinucleótidos que codifica HP) puede combinarse con otro tipo de célula huésped (por ejemplo, una *Lactobacillus* spp transformada con una secuencia de polinucleótidos que codifica HP).

55 En otro ejemplo, un tipo de célula huésped (por ejemplo, *L. lactis* transformada con una secuencia de polinucleótidos que codifica HP) puede combinarse con otro microorganismo como *Bacteroides* spp (como *Bacteroides thetaiotaomicron*), *Lactococcus* spp (como *L. lactis*), *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp. y *Streptococcus* spp (como *Streptococcus thermophilus*).

60 Secuencia de polinucleótidos

El alcance de la presente descripción abarca secuencias de polinucleótidos que codifican polipéptidos HP.

65 El término "secuencia de nucleótidos" como se usa en la presente se refiere a una secuencia de oligonucleótidos o secuencia de polinucleótidos, y variantes, homólogos, fragmentos y derivados de los mismos (como porciones de los mismos). La secuencia de nucleótidos puede ser de origen genómico o sintético o

recombinante, que puede ser de cadena doble o de cadena sencilla, ya sea representando la cadena sentido o anti-sentido.

5 El término "secuencia de nucleótidos" en relación con la presente descripción incluye ADN genómico, ADNc, ADN sintético, y ARN. En una realización, significa secuencia de ADNc.

10 En una realización, la secuencia de nucleótidos cuando se relaciona con y cuando está incluida *per se* por el alcance de la presente descripción no incluye la secuencia de nucleótidos nativa cuando se encuentra en su entorno natural y cuando está ligada a su secuencia(s) asociada de manera natural que también está/están en su entorno natural. Para facilitar la referencia, en la presente esta realización se denomina la "secuencia de nucleótidos no nativa". A este respecto, el término "secuencia de nucleótidos nativa" significa una secuencia de nucleótidos completa que está en su entorno nativo y cuando está ligada operativamente a un promotor completo con el que está asociado de forma natural, cuyo promotor también está en su entorno nativo. Sin embargo, la secuencia de aminoácidos abarcada por el alcance de la presente descripción puede aislarse y/o purificarse después de la expresión de una secuencia de nucleótidos en su organismo nativo. En una realización, sin embargo, la secuencia de aminoácidos abarcada por el alcance de la presente descripción puede expresarse por una secuencia de nucleótidos en su organismo nativo pero en donde la secuencia de nucleótidos no está bajo el control del promotor con el que está asociado de manera natural dentro de ese organismo.

20 Típicamente, la secuencia de nucleótidos abarcada por el alcance de la presente descripción se prepara usando técnicas de ADN recombinante (es decir, ADN recombinante). Sin embargo, en una realización alternativa de la invención, la secuencia de nucleótidos podría sintetizarse, en todo o en parte, usando métodos químicos bien conocidos en la técnica (ver Caruthers MH et al., (1980) Nuc Acids Res Symp Ser 215-23 y Horn T et al., (1980) Nuc Acids Res Symp Ser 225-232).

25 El polinucleótido abarcado en la presente descripción puede usarse en conjunción con otras secuencias de polinucleótidos. Por tanto la presente descripción también cubre una combinación de secuencias de polinucleótidos en donde la combinación comprende la secuencia de polinucleótidos que codifica HP y otra secuencia de polinucleótidos, que puede ser otra secuencia de polinucleótidos que codifica HP.

30 **Preparación de la secuencia de nucleótidos**

Una secuencia de nucleótidos que codifica o un péptido de la presente descripción puede identificarse y/o aislarse y/o purificarse a partir de cualquier célula u organismo que produzca dicho péptido. Son bien conocidos varios métodos en la técnica para la identificación y/o el aislamiento y/o la purificación de secuencias de nucleótidos. A modo de ejemplo, pueden usarse técnicas de amplificación de ADN para preparar más de una secuencia una vez que se ha identificado y/o aislado y/o purificado una secuencia adecuada.

40 A modo de ejemplo adicional, puede construirse una biblioteca de ADN genómico y/o ADNc usando ADN cromosómico o ARN mensajero a partir del organismo que produce el péptido. Si se conoce la secuencia de aminoácidos, pueden sintetizarse y usarse sondas de oligonucleótidos marcadas para identificar clones de la biblioteca genómica preparada a partir del organismo. Alternativamente, una sonda de oligonucleótidos marcada que contiene secuencias homólogas para un gen conocido similar podría usarse para identificar clones. En el último caso, se usan condiciones de hibridación y lavado de menor rigurosidad.

45 Alternativamente, los clones que comprenden los péptidos de la presente descripción podrían identificarse insertando fragmentos de ADN genómico en un vector de expresión, como un plásmido, transformando bacterias con la biblioteca de ADN genómico resultante, y luego colocando en placas las bacterias transformadas en placas de agar que contienen un sustrato para el péptido permitiendo de este modo que se identifiquen los clones que expresan el péptido.

50 En una alternativa adicional, la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido puede prepararse sintéticamente mediante métodos estándar establecidos, por ejemplo, el método de fosforamidita descrito por Beucage S.L. et al., (1981) Tetrahedron Letters 22, p 1859-1869, o el método descrito por Matthes et al., (1984) EMBO J. 3, p 801-805. En el método de la fosforamidita, los oligonucleótidos se sintetizan, por ejemplo, en un sintetizador de ADN automático, se purifican, se hibridan, se ligan y se clonan en vectores apropiados.

60 La secuencia de nucleótidos puede ser de origen genómico y sintético mixto, origen sintético y ADNc mixto, u origen genómico y de ADNc mixto, preparado ligando fragmentos de origen sintético, genómico o de ADNc (según corresponda) de acuerdo con técnicas estándar. Cada fragmento ligado corresponde a varias partes de la secuencia de nucleótidos completa. La secuencia de ADN también puede prepararse por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores específicos, por ejemplo como se describe en la US 4.683.202 o en Saiki R K et al., (Science (1988) 239, pp 487-491).

65 **Secuencias de aminoácidos**

El alcance de la presente descripción también abarca polipéptidos HP como se define en la presente.

5 La secuencia de aminoácidos puede prepararse/aislarse a partir de una fuente adecuada, o puede elaborarse sintéticamente o puede prepararse mediante el uso de técnicas de ADN recombinante.

10 El polipéptido abarcado en la presente descripción puede usarse en conjunción con otros péptidos. Por tanto la presente descripción también cubre una combinación de péptidos en la que la combinación comprende el polipéptido HP y otro péptido, que puede ser otro polipéptido HP.

La secuencia de aminoácidos cuando se relaciona con y cuando está abarcada por el alcance *per se* de la presente invención no es un péptido nativo. A este respecto, el término "péptido nativo" significa un péptido completo que está en su entorno nativo y cuando se ha expresado mediante su secuencia de nucleótidos nativa.

15 **Polipéptido recombinante**

En un aspecto, la secuencia polipeptídica para su uso en la presente invención es una secuencia recombinante, es decir, una secuencia que se ha preparado usando técnicas de ADN recombinante (como la expresión del polipéptido usando una célula huésped que comprende un vector de expresión que codifica el polipéptido).

25 Estas técnicas de ADN recombinante están dentro de las capacidades de un experto en la técnica. Dichas técnicas se explican en la bibliografía, por ejemplo, J. Sambrook, EF Fritsch, y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Segunda Edición, Libros 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press .

25 **Proteínas de fusión**

30 La secuencia polipeptídica para su uso de acuerdo con la presente invención puede producirse como una proteína de fusión, por ejemplo para ayudar en la extracción y purificación. Los ejemplos de parejas de proteína de fusión incluyen glutatión-S-transferasa (GST), 6xHis, GAL4 (dominios de unión a ADN y/o activación transcripcional) y (β -galactosidasa). También puede ser conveniente incluir un sitio de escisión proteolítica entre la pareja de proteína de fusión y la secuencia de proteínas de interés para permitir la eliminación de las secuencias de proteínas de fusión.

35 Típicamente, la proteína de fusión no entorpecerá la actividad de la secuencia de proteína.

Se han revisado sistemas de expresión de fusión de genes en *E. coli* en Curr Opin Biotechnol (1995) 6(5):501-6.

40 En otra realización de la descripción, la secuencia polipeptídica se puede ligar a una secuencia heteróloga para codificar una proteína de fusión. Por ejemplo, para la selección de bibliotecas de péptidos para agentes capaces de afectar la actividad de la sustancia, puede ser útil codificar una sustancia química que exprese un epítipo heterólogo que sea reconocido por un anticuerpo comercialmente disponible.

45 **Secuencia de identidad u homología de secuencia**

Los términos "polipéptido", "secuencia polipeptídica", "péptido", "proteína" y "secuencia de aminoácidos" se usan indistintamente en la presente.

50 Los términos "secuencia de polinucleótidos" y "secuencia de nucleótidos" se usan indistintamente en la presente.

55 La presente invención también abarca el uso de secuencias que tienen un grado de identidad de secuencia u homología de secuencia con secuencia(s) de aminoácidos de un polipéptido descrito en la presente (por ejemplo, variantes, homólogos y derivados) o de cualquier secuencia de nucleótidos que codifica dicho polipéptido (en lo sucesivo a como una "secuencia(s) homóloga"). Aquí, el término "homólogo" significa una entidad que tiene una cierta homología con las secuencias de aminoácidos objeto y las secuencias de nucleótidos objeto. Aquí, el término "homología" se puede equiparar con "identidad".

60 En el presente contexto, se toma una secuencia homóloga para incluir una secuencia de aminoácidos o una secuencia de nucleótidos que puede ser idéntica en por lo menos un 50, 60, 70, 75, 80, 85 o 90%, en algunas realizaciones por lo menos un 95, 96, 97, 98 o 99% idéntico a la secuencia objeto. Aunque la homología también puede considerarse en términos de similitud (es decir, residuos de aminoácidos que tienen propiedades/funciones químicas similares), en el contexto de la presente invención se prefiere expresar la homología en términos de identidad de secuencia.

65

En algunas realizaciones, se toma una secuencia homóloga para incluir una secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos que tiene una o varias adiciones, deleciones y/o sustituciones en comparación con la secuencia objeto.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una proteína cuya secuencia de aminoácidos se representa en la presente o una proteína derivada de esta proteína (original) por sustitución, deleción o adición de uno o varios aminoácidos, como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 aminoácidos o más aminoácidos, como 10 o más de 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína original y que tienen la actividad de la proteína original.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una secuencia de ácido nucleicos (o gen) que codifica una proteína cuya secuencia de aminoácidos se representa en la presente o que codifica una proteína derivada de esta proteína (original) por sustitución, deleción o adición de uno o varios aminoácidos, como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 aminoácidos o más aminoácidos, como 10 o más de 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína original y teniendo el actividad de la proteína original.

20 En el presente contexto, se toma una secuencia homóloga para incluir una secuencia de nucleótidos que puede ser por lo menos un 50, 60, 70, 75, 85 o 90% idéntica, en algunas realizaciones por lo menos un 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido descrito en la presente (la secuencia objeto). Típicamente, los homólogos comprenderán las mismas secuencias o secuencias equivalentes que codifican para el dominio(s), etc. que la secuencia objeto. Aunque la homología también se puede considerar en términos de similitud (es decir, residuos de aminoácidos que tienen propiedades/funciones químicas similares), en el contexto de la presente invención se prefiere expresar la homología en términos de identidad de secuencia.

25 La secuencia de aminoácidos y/o la secuencia de nucleótidos homóloga puede proporcionar y/o codificar un polipéptido que retiene la actividad funcional y/o mejora la actividad del polipéptido.

30 En algunos aspectos, una secuencia de aminoácidos como se describe en la presente tiene por lo menos un 50, 60, 70, 75, 80, 85 o 90% de identidad, en algunas realizaciones por lo menos un 95, 96, 97, 98 o 99% de identidad con la secuencia objeto.

35 En algunos aspectos, una secuencia de nucleótidos como se describe en la presente tiene por lo menos un 50, 60, 70, 75, 80, 85 o 90% de identidad, en algunas realizaciones por lo menos un 95, 96, 97, 98 o 99% de identidad con la secuencia objeto.

40 Las comparaciones de homología se pueden realizar a simple vista, o más habitualmente, con la ayuda de programas de comparación de secuencias fácilmente disponibles. Estos programas informáticos comercialmente disponibles pueden calcular el% de homología entre dos o más secuencias.

45 El % de homología puede calcularse sobre secuencias contiguas, es decir, una secuencia se alinea con la otra secuencia y cada aminoácido en una secuencia se compara directamente con el aminoácido correspondiente en la otra secuencia, un residuo a la vez. Esto se llama una alineación "sin huecos". Típicamente, tales alineaciones no acumuladas se realizan solo sobre un número relativamente corto de residuos.

50 Aunque este es un método muy simple y consistente, no toma en consideración que, por ejemplo, en un par de secuencias por lo demás idénticas, una inserción o eliminación hará que los siguientes residuos de aminoácidos se desalineen, lo que dar potencialmente como resultado una gran reducción en el % de homología cuando se realiza una alineación global. Consecuentemente, la mayoría de los métodos de comparación de secuencias están diseñados para producir alineaciones óptimas que tienen en consideración posibles inserciones y deleciones sin penalizar indebidamente la puntuación de homología global. Esto se logra insertando "huecos" en la alineación de la secuencia para tratar de maximizar la homología local.

55 Sin embargo, estos métodos más complejos asignan "penalizaciones de hueco" a cada hueco que se produce en la alineación para que, para el mismo número de aminoácidos idénticos, una alineación de secuencia con la menor cantidad posible de huecos, reflejando una mayor relación entre las dos secuencias comparadas, logrará una puntuación más alta que una con muchos huecos. Se usan típicamente "costes de huecos de afinidad" que cargan un coste relativamente alto por la existencia de un hueco y una penalización menor por cada residuo subsiguiente en el hueco. Este es el sistema de puntuación de hueco más comúnmente utilizado. Las altas penalizaciones de hueco producirán, por supuesto, alineaciones optimizadas con menos huecos. La mayoría de los programas de alineación permiten que se modifiquen las penalizaciones de hueco. Típicamente, se usan valores predeterminados cuando se usa dicho software para comparaciones de secuencias.

65 El cálculo del % de homología máxima, por lo tanto, requiere primero la producción de una alineación óptima, teniendo en cuenta las penalizaciones de hueco. Un programa informático adecuado para llevar a cabo

dicha alineación es el Vector NTI (Invitrogen Corp.). Los ejemplos de software que pueden realizar comparaciones de secuencias incluyen, pero no están limitados a, el paquete BLAST (ver Ausubel et al. 1999 Short Protocols in Molecular Biology, 4ª Ed - Capítulo 18), BLAST 2 (ver FEMS Microbiol Lett 1999 174(2):247-50 ; FEMS Microbiol Lett 1999 177(1):187-8 y tatiana@ncbi.nlm.nih.gov), FASTA (Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 403-410) y AlignX, por ejemplo. Por lo menos BLAST, BLAST 2 y FASTA están disponibles para búsquedas fuera de línea y en línea (ver Ausubel et al 1999, páginas 7-58 a 7-60).

Aunque el % de homología final puede medirse en términos de identidad, el proceso de alineación en sí no se basa típicamente en una comparación de parejas de todo o nada. En cambio, generalmente se usa una matriz de puntuación de similitud ajustada que asigna puntuaciones a cada comparación por parejas en base a la similitud química o la distancia evolutiva. Un ejemplo de una matriz de este tipo usada comúnmente es la matriz BLOSUM62, la matriz predeterminada para el conjunto de programas BLAST. Los programas Vector NTI usan generalmente los valores predeterminados públicos o una tabla de comparación de símbolos a medida si se suministran (ver el manual del usuario para obtener detalles adicionales). Para algunas aplicaciones, se prefiere usar los valores predeterminados para el paquete Vector NTI.

Alternativamente, los porcentajes de homologías se pueden calcular usando la característica de alineación múltiple en Vector NTI (Invitrogen Corp.), en base a un algoritmo, análogo a CLUSTAL (Higgins DG y Sharp PM (1988), Gene 73(1), 237-244).

Una vez que el software ha producido una alineación óptima, es posible calcular el % de homología, por ejemplo, el % de identidad de secuencia. El software típicamente hace esto como parte de la comparación de secuencias y genera un resultado numérico.

En caso de que se utilicen las penalizaciones de hueco cuando se determina la identidad de secuencias, se pueden usar los siguientes parámetros para la alineación por parejas, por ejemplo:

PARA BLAST			
HUECO ABIERTO		0	
EXTENSIÓN DE HUECO		0	
PARA CLUSTAL	ADN	PROTEÍNA	
TAMAÑO DE LA PALABRA	2	1	K triple
PENALIZACION DE HUECO	15	10	
EXTENSIÓN DE HUECO	6.66	0.1	

En una realización, puede usarse CLUSTAL con la penalización de hueco y el conjunto de extensión de hueco tal como se ha definido con anterioridad.

En una realización, el grado de identidad con respecto a una secuencia de nucleótidos se determina sobre por lo menos 20 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 30 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 40 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 50 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 60 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 100 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 200 nucleótidos contiguos, por ejemplo sobre por lo menos 300 nucleótidos contiguos.

En una realización, el grado de identidad con respecto a una secuencia de nucleótidos puede determinarse a lo largo de toda la secuencia.

Las secuencias también pueden tener deleciones, inserciones o sustituciones de residuos de aminoácidos que producen un cambio silencioso y dan como resultado una sustancia funcionalmente equivalente. Las sustituciones de aminoácidos deliberadas se pueden realizar en base a la similitud en polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los residuos, siempre que se retenga la actividad de unión secundaria de la sustancia. Por ejemplo, los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos con grupos de cabeza polar no cargados que tienen valores de hidrofiliidad similares incluyen leucina, isoleucina, valina, glicina, alanina, asparagina, glutamina, serina, treonina, fenilalanina y tirosina.

Pueden hacerse sustituciones conservadoras, por ejemplo de acuerdo con la Tabla siguiente. Los aminoácidos en el mismo bloque en la segunda columna y preferiblemente en la misma línea en la tercera columna

se pueden sustituir entre sí:

5	ALIFÁTICO	No polar	HUECO
			ILV
		Polar - sin carga	CSTM
			NQ
		Polar - cargado	DE
			KR
15	AROMÁTICO		HFYW

La presente invención también abarca la sustitución homóloga (la sustitución y el reemplazo se usan en la presente para indicar el intercambio de un residuo de aminoácido existente, con un residuo alternativo) que puede tener lugar, es decir, sustitución similar por similar como básica por básica, ácida por ácida, polar por polar, etc. También puede tener lugar una sustitución no homóloga, es decir, de una clase de residuo a otra o alternativamente que implique la inclusión de aminoácidos no naturales como ornitina (en lo sucesivo denominada Z), ornitina de ácido diaminobutírico (en lo sucesivo B), norleucina ornitina (en lo sucesivo denominada O), piridilalanina, tienilalanina, naftilalanina y fenilglicina.

Los reemplazos también pueden hacerse mediante aminoácidos no naturales incluyendo; aminoácidos alfa* y alfa-disustituidos*, N-alquilaminoácidos*, ácido láctico*, derivados de haluro de aminoácidos naturales como trifluorotirosina*, p-Cl-fenilalanina*, p-Br-fenilalanina*, p-I-fenilalanina* , L-alil-glicina*, β-alanina*, ácido L-α-amino butírico*, ácido L-γ-amino butírico*, ácido L-α-amino isobutírico, ácido L-ε-amino caproico #, ácido 7-amino heptanoico*, L-metionina sulfona#, L-norleucina*, L-norvalina*, p-nitro-L-fenilalanina*, L-hidroxiprolina#, L-tioprolina*, derivados metílicos de fenilalanina (Phe) como 4-metil-Phe*, pentametil-Phe*, L-Phe(4-amino)#, L-Tyr(metil)*, L-Phe (4-isopropilo)*, L-Tic (ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilo)*, ácido L-diaminopropionico# y L-Phe (4-bencilo)*. La notación* se ha utilizado con el propósito de la exposición anterior (relacionada con la sustitución homóloga o no homóloga), para indicar la naturaleza hidrófoba del derivado, mientras que # se ha utilizado para indicar la naturaleza hidrófila del derivado, ## indica características anfipáticas.

Las secuencias de aminoácidos variantes pueden incluir grupos espaciadores adecuados que pueden insertarse entre dos residuos de aminoácidos cualquiera de la secuencia que incluyen grupos alquilo como grupos metilo, etilo o propilo además de espaciadores de aminoácidos como residuos de glicina o β-alanina. Una forma adicional de variación, implica la presencia de uno o más residuos de aminoácidos en forma peptoides, será bien comprendida por los expertos en la técnica. Para evitar dudas, la "forma peptoides" se usa para referirse a residuos de aminoácidos variantes en los que el grupo sustituyente del α-carbono está en el átomo de nitrógeno del residuo en lugar del α-carbono. Los procesos para preparar péptidos en la forma peptoides son conocidos en la técnica, por ejemplo, Simon RJ et al., PNAS (1992) 89(20), 9367-9371 y Horwell DC, Trends Biotechnol. (1995) 13(4), 132-134 .

Las secuencias de nucleótidos para su uso en la presente invención pueden incluir entre ellas nucleótidos sintéticos o modificados. En la técnica se conocen varios tipos diferentes de modificaciones para oligonucleótidos. Estas incluyen esqueletos de metilfosfonato y fosforotioato y/o la adición de cadenas de acridina o polilisina en los extremos 3' y/o 5' de la molécula. Para los propósitos de la presente invención, debe entenderse que las secuencias de nucleótidos descritas en la presente pueden modificarse mediante cualquier método disponible en la técnica. Tales modificaciones pueden llevarse a cabo con el fin de mejorar la actividad *in vivo* o la esperanza de vida de las secuencias de nucleótidos de la presente invención.

La presente invención también abarca el uso de secuencias de nucleótidos que son complementarias a las secuencias presentadas en la presente o cualquier derivado o fragmento de las mismas. Si la secuencia es complementaria a un fragmento de las mismas, entonces esa secuencia puede usarse como sonda para identificar secuencias codificantes similares en otros organismos, etc.

Los polinucleótidos que no son un 100% homólogos a las secuencias de la presente invención pero que caen dentro del alcance de la invención pueden obtenerse de varias formas. Otras variantes pueden obtenerse a partir de las secuencias descritas en la presente, por ejemplo, sondeando bibliotecas de ADN preparadas a partir de un intervalo de individuos, por ejemplo, individuos de diferentes poblaciones. Adicionalmente, pueden obtenerse otros homólogos y tales homólogos y fragmentos de los mismos serán capaces en general de hibridar selectivamente con las secuencias que se muestran en la lista de secuencias de la presente. Tales secuencias pueden obtenerse sondeando bibliotecas de ADNc preparadas a partir de bibliotecas de ADN genómico de otras

especies animales, y sondeando dichas bibliotecas con sondas que comprenden la totalidad o parte de cualquiera de las secuencias de los listados de secuencias adjuntos en condiciones de severidad media a alta. Se aplican consideraciones similares para obtener homólogos de especies y variantes alélicas de las secuencias de polipéptidos o de nucleótidos de la invención.

5 También pueden obtenerse variantes y homólogos de cepas/especies usando PCR degenerada que usará cebadores diseñados para dirigir secuencias dentro de las variantes y homólogos que codifican secuencias de aminoácidos conservadas dentro de las secuencias de la presente invención. Las secuencias conservadas pueden predecirse, por ejemplo, alineando las secuencias de aminoácidos de varias variantes/homólogos. Las alineaciones de secuencias pueden realizarse usando un software informático conocido en la técnica. Por ejemplo, el programa GCG Wisconsin PileUp es ampliamente utilizado.

15 Los cebadores usados en la PCR degenerada contendrán una o más posiciones degeneradas y se usarán en condiciones de rigurosidad menores a las usadas para clonar secuencias con cebadores de secuencia individual frente a secuencias conocidas.

20 Alternativamente, dichos polinucleótidos pueden obtenerse mediante mutagénesis dirigida de secuencias caracterizadas. Esto puede ser útil cuando, por ejemplo, se requieren cambios de secuencia de codones silenciosos para optimizar las preferencias de codones para una célula huésped particular en la que se expresan las secuencias de polinucleótidos. Pueden desearse otros cambios de secuencia para introducir sitios de reconocimiento de enzimas de restricción, o para alterar la propiedad o función de los polipéptidos codificados por los polinucleótidos.

25 Los polinucleótidos (secuencias de nucleótidos) de la invención pueden usarse para producir un cebador, por ejemplo, un cebador de PCR, un cebador para una reacción de amplificación alternativa, una sonda, por ejemplo, marcada con un marcador revelador por medios convencionales usando marcadores radiactivos o no radiactivos, o los polinucleótidos pueden ser clonados en vectores. Dichos cebadores, sondas y otros fragmentos serán de por lo menos 15, preferiblemente por lo menos 20, por ejemplo por lo menos 25, 30 o 40 nucleótidos de longitud, y también están abarcados por el término polinucleótidos de la invención como se usa en la presente.

30 Los polinucleótidos tales como polinucleótidos y sondas de ADN de acuerdo con la invención se pueden producir de forma recombinante, sintética o por cualquier medio disponible para los expertos en la técnica. También pueden clonarse mediante técnicas estándar.

35 En general, los cebadores se producirán por medios sintéticos, que implican una fabricación por etapas de la secuencia de ácidos nucleicos deseada de un nucleótido a la vez. Las técnicas para lograr esto usando técnicas automatizadas están disponibles en la técnica.

40 Los polinucleótidos más largos se producirán generalmente usando medios recombinantes, por ejemplo, usando técnicas de clonación de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Los cebadores pueden diseñarse para que contengan sitios de reconocimiento de enzimas de restricción adecuados de manera que el ADN amplificado se pueda clonar en un vector de clonación adecuado.

Secuencia de polinucleótidos recombinantes

45 En un aspecto, la secuencia de polinucleótidos para su uso en la presente invención es una secuencia polipeptídica recombinante, es decir, una secuencia que se ha preparado usando técnicas de ADN recombinante (como la expresión del polipéptido usando una célula huésped que comprende un vector de expresión que codifica el polipéptido). Los ejemplos de secuencias de polinucleótidos recombinantes incluyen secuencias optimizadas por codón y secuencias de polinucleótidos que codifican polipéptidos de fusión.

50 Estas técnicas de ADN recombinante están dentro de las capacidades de un experto en la técnica. Dichas técnicas se explican en la bibliografía, por ejemplo, J. Sambrook, E.F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Segunda Edición, Libros 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

55 Sintético

En un aspecto, la secuencia para su uso en la presente invención es una secuencia sintética, es decir, una secuencia que se ha preparado mediante síntesis química o enzimática *in vitro*. Incluye, pero no está limitada a, secuencias hechas con el uso de codones óptimo para organismos huéspedes, como las levaduras metilotróficas *Pichia* y *Hansenula*.

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

65

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química, biología molecular, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de las capacidades del experto en la técnica. Dichas técnicas se explican en la bibliografía. Ver, por ejemplo, J. Sambrook, E. F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Segunda Edición, Libros 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al. (1995 y suplementos periódicos; *Current Protocols in Molecular Biology*, capítulos 9, 13, y 16, John Wiley & Sons, New York, N.Y.); B. Roe, J. Crabtree, y A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J. M. Polak y James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M. J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Irl Press; D. M. J. Lilley y J. E. Dahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA Methods in Enzymology*, Academic Press; y E. M. Shevach y W. Strober, 1992 y suplementos periódicos, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY.

La *Bacteroides thetaiotaomicron* HP (BT0187, una proteína relacionada con pirin) se mostró en un ensayo informador de luciferasa NF- κ B, para reducir en gran medida la actividad de NF- κ B estimulada en células epiteliales en cultivo por flagelina-, PMA- o IL-1.

Para la producción a gran escala, la HP (referenciada HP en las Figuras 1A y 1B con la Figura 1A mostrando la secuencia de polinucleótidos y la Figura 1B mostrando la secuencia polipeptídica) se expresó en *E. coli* o *L. lactis*.

La secuencia fue optimizada con codón para la expresión en (i) *E. coli* (referida Rec 1 HP en la Figura 1B) y (ii) *L. lactis* (referida Rec 2 HP en la Figura 1B).

La HP recombinante aislada se probó *in vitro* y se encapsuló.

La eficacia del producto encapsulado se evaluó en un modelo de rata de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis inducida por Sulfato de Dextrano Sódico [DSS]).

Ejemplo 1: el efecto de HP en la enfermedad inflamatoria intestinal

Estudio en ratas: se criaron, alojaron y gestionaron ratas Hooded-Lister (cepa Rowett, 6 meses de edad, ~ 480 g) en condiciones estándar de alta calidad dentro de los Biorecursos del Rowett Institute of Nutrition and Health. Tuvieron acceso libre a agua destilada estéril que contenía Sulfato de Dextrano Sódico (MP Biomedicals UK, Cambridge; DSS; 36000-50000 mol en peso) durante 7 días [días 1-5, 40g DSS/I y días 6-7, 20g DSS /I]. La mitad de las ratas tratadas con DSS se dosificaron diariamente (día 1-7) con proteína HP y las seis ratas tratadas con DSS restantes se dosificaron diariamente (día 1-7) con placebo. Los controles no tratados tuvieron acceso libre a agua destilada estéril pero no se dosificaron. Los controles no tratados tuvieron acceso a agua destilada estéril. Todas las ratas tenían libre acceso a pienso para roedores de alta calidad. La ingesta de alimentos, la ingesta de agua y el peso corporal se midieron diariamente.

Las ratas se sacrificaron (sobredosis de isoflurano y exanguinación) y se diseccionaron el día 8. Se midió la longitud total del colon y se recogió un trozo de colon ascendente a 3-6 cm de la unión ciego/colon en OCT o se fijó en formalina tamponada neutra, se colocaron 2-3 cm de la unión ciego/colon en RNAlater y una pieza a 0-2 cm de la unión ciego/colon se congeló instantáneamente. Se recogió un trozo de colon descendente a 3-6 cm del recto en OCT o se fijó en formalina tamponada neutra, se colocaron 2-3 cm del recto en RNAlater y se congeló instantáneamente una pieza a 0-2 cm del recto. Se midió el intestino delgado, se recogió un trozo de tejido ileal a 5-7 cm de la unión ileocecal en OCT o se fijó en formalina tamponada neutra, se recogió a 7-9 cm de la unión ileocecal para microbiología, se colocaron 9-10 cm de la unión ileocecal en RNAlater y una pieza a 9-17 cm de la unión ileocecal se congeló rápidamente. Se recogió colon transversal para microbiología, así como ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. Se evaluaron bacterias fermentadoras de lactosa y no fermentadoras de lactosa en los tejidos usando agar MacConkey no 3.

Las muestras de colon fijas se incluyeron en la resina Technovit 8100. Se cortaron secciones de 4 μ m y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se tomaron imágenes y se digitalizaron áreas en sección transversal transversales enteras usando un microscopio Zeiss Axioskop conectado a una cámara QImaging controlada por el software ImageProPlus. Estos se examinaron de manera ciega por 2 individuos independientes y la gravedad del daño intestinal se graduó en base al método de Berg et al. (1996) y datos expresados como porcentaje de campos de visión con patología de 0 [sin patología] hasta grado 3 [patología principal].

Las ratas tratadas con Sulfato de Dextrano Sódico (DSS) y las ratas tratadas con tanto DSS como HP (DSS/HP) tuvieron una ingesta de agua comparable y, por lo tanto, la ingesta de DSS también fue la misma entre los grupos de tratamiento. Al mismo tiempo, se observó que la ingesta de comida por las ratas DSS era a una velocidad ligeramente menor que la de las ratas tratadas con DSS/HP y los controles. Las ratas tratadas con DSS también tendían a perder peso, mientras que al mismo tiempo, las ratas DSS/HP y de control mantuvieron su peso (Figura 2).

La longitud del colon de la ratas se redujo debido a la ingesta de DSS, una característica informada de la colitis DSS. Sin embargo, este cambio en el colon se previno cuando las ratas también se trataron con HP (Figura 3). Por el contrario, la longitud del intestino delgado se incrementó con la ingesta de DSS pero no se alteró en ratas a las que se les dio DSS/HP (Figura 3).

Los ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo de ratas que recibieron DSS fueron sub-clínicamente infectados con lactosa (predominantemente *E. Coli*) - bacterias fermentadoras y no fermentadoras de lactosa (Figura 4). Esto no fue evidente con DSS/HP. La propagación de bacterias a estos tejidos sistémicos es probable que sea el resultado de la pérdida de la integridad de la barrera intestinal debido al daño provocado por DSS. La HP pareció prevenir esta pérdida de la integridad de la barrera intestinal.

Se llevó a cabo un análisis histológico de colon ascendente y descendente (Figura 5 y 6). La gravedad del daño intestinal se graduó en base al método de Berg et al. (1996) y los datos se expresaron como el porcentaje de los campos de visión con patología de 0 [sin patología] hasta grado 3 [patología principal] o como puntuación de histopatología media. La alteración del tejido provocada por DSS fue moderada y desigual, con grados de daño variables (de poco o nada a grave) localizados a lo largo de las secciones de tejido. En general, la integridad del epitelio de la mucosa se vio perjudicada, había un número reducido de células caliciformes en el epitelio y la infiltración de células inmunes en la lámina propia. Por el contrario, la alteración general del colon provocada por DSS se redujo en gran medida por el tratamiento conjunto de ratas con HP. Por lo tanto, fue protector en el modelo de colitis inducida por DSS.

Análisis Affymetrix

El análisis de componentes principales (PCA) se realizó en los datos de micromatrices para separar las muestras de manera tridimensional. El control y el DSS/HP se agruparon juntos, y los DSS se separaron de este grupo. Por lo tanto, esta PCA indicó que el perfil del transcriptoma de DSS era muy diferente de los perfiles de control y de DSS/HP, que eran muy similares. A su vez, esto indicó que HP fue eficaz en el tratamiento de la inflamación, ya que estos animales parecían similares a los animales sanos.

Se llevó a cabo ANOVA con varianza desigual (Welch), P <0,05, asintótico, todo contra una condición individual, Tukey HSD post-hoc para obtener una lista de genes expresados diferencialmente. Esto generó una tabla de 377 genes con expresión diferencial (Tabla 1 y Tabla 3).

Tabla 1. Genes con expresión diferencial entre DSS y Control y DSS/HP y control en ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con o sin co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de cambio		valor p
		DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	
beta 3 derivado de regeneración de islotes	Reg3b	11.400	2.107	0.016
gamma tipo resistina beta tipo resistina	Retnlg Retr	3.957	1.556	0.020
Sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa)	Si	3.903	1.347	0.040
Defensina, alfa, 24	Defa24	3.045	1.552	0.026
Hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 2	Hsd11b2	-2.002	1.001	0.041
Hidroxiesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2	Hsd17b2	-2.530	-1.603	0.040
Subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 2	Nr3c2	-1.447	-1.092	0.009

	Descripción del gen	Proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
5	Beta 3 derivado de regeneración de islotes	GO: 0006953 respuesta de fase aguda; GO: 0006954 respuesta inflamatoria
	Gamma tipo resistina beta tipo resistina	
10	Sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa)	GO: 0005975 proceso metabólico de carbohidratos; GO: 0007568 envejecimiento; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO:0008152 proceso metabólico; GO: 0009744 respuesta al estímulo de sacarasa; GO: 0009750 respuesta al estímulo de fructosa; GO: 0032868 respuesta al estímulo de insulina; GO: 0033189 respuesta a la vitamina A; GO: 0042594 respuesta a la inanición; GO: 0051384 respuesta al estímulo glucocorticoide
15	Defensina alfa 24	GO: 0006952 respuesta de defensa; GO: 0042742 respuesta de defensa a bacteria
20	Hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 2	GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0002017 regulación del volumen de sangre por aldosterona renal; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007565 embarazo femenino; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0008211 proceso metabólico de glucocorticoides; GO: 0032094 respuesta a alimentos; GO: 0032868 respuesta al estímulo de insulina; GO: 0042493 respuesta al fármaco; GO: 0048545 respuesta al estímulo de la hormona esteroidea
25	Hidroxiesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2	GO: 0006694 proceso biosintético de esteroides; GO: 0032526 respuesta al ácido retinoico; IR: 0055114
30	Subfamilia del receptor nuclear 1, grupo D, miembro 1 receptor de la hormona tiroidea alfa	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007623 ritmo circadiano; GO: 0001502 condensación de cartílago; GO: 0001503 osificación; GO: 0001822 desarrollo del riñón; GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 0002155 regulación de la vía de señalización mediada por la hormona tiroidea; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007420 desarrollo del cerebro; GO: 0007611 aprendizaje o memoria

Se creó un mapa de calor del subconjunto de 377 genes (Fig. 7). Este mapa de calor mostró una agrupación clara de los animales con DSS lejos de los animales de Control y DSS/HP, que también se agruparon por separado, aunque no tan distantes entre sí. El patrón de color general de control y DSS/HP fue muy similar, mientras que los animales con DSS mostraron principalmente veces de cambio inversos para este subconjunto de genes para los otros dos grupos.

Siete de estos genes mostraron veces de cambio comparativamente altos en comparación con los controles. De estos siete genes, 4 estaban regulados por incremento y los otros 3 estaban regulados por disminución con respecto al control (Tabla 1). Estas veces de cambio fueron generalmente mayores para los animales con DSS que para los animales con DSS/HP. Los genes más afectados fueron el beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gamma tipo resistina|beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si) y defensina alfa 24 (Defa24), que estaban regulados por incremento y el hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), hidroxiesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2 (Hsd17b2) y receptor nuclear 1D1|receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra), que estaban regulados por disminución con respecto al control (Tabla 1).

PCR en tiempo real

La expresión de genes asociados a inflamación en el colon ascendente fue generalmente menor en ratas tratadas con DSS y HP que en tejido de ratas tratadas solo con DSS (Figura 8; Tabla 2). La expresión de *Reg3* y *RELMb* se redujo en gran medida en particular como resultado del tratamiento con HP.

Tabla 2. Análisis estadístico de genes asociados con inflamación (PCR en tiempo real) en colonos ascendentes de ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con o sin co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

DSS frente a Control			DSS/HP frente a Control		DSS frente a DSS/HP	
	Veces de cambio	valor p	Veces de cambio	valor p	Veces de cambio	valor p
RELM-b	6.61	0.03	1.2	0.17	5.49	0.04
reg3	61.25	0.04	4.04	0.24	15.15	0.01
Defa24	23.08	0.01	6.37	0.01	3.62	0.22
CXCL10	1.1	0.91	1.78	0.48	-1.63	0.39
TNF	-1.16	0.9	2.19	0.54	-2.55	0.11
Hsd	-3.17	0.01	-2.28	0.01	-1.39	0.36
IL6	3.2	0.43	1.35	0.81	2.37	0.11

Resumen

La proteína hipotética mejoró la colitis moderada inducida por DSS. Esta protección se relacionó, en parte, con la expresión reducida de marcadores pro-inflamatorios en el tejido intestinal.

Tabla 3 detalla todos los genes con expresión diferencial entre DSS y Control y DSS/HP y el control en ratas a las que se les suministró Sulfato de Dextrano Sódico en agua con o sin co-tratamiento con proteína hipotética (HP).

Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
		DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
Beta 3 derivado de regeneración de islotes	Reg3b	11.400	2.107	0.016	GO: 0006953 respuesta de fase aguda; GO: 0006954 respuesta inflamatoria
Gamma tipo resistina beta tipo resistina	Retnlg Retnlb	3.957	1.556	0.020	
Sacarosa-isomaltasa (alfa-glucosidasa)	Si	3.903	1.347	0.040	GO0005975: proceso metabólico de carbohidratos; GO: 0007568 envejecimiento; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0009744 respuesta al estímulo de sacarosa; GO: 0009750 respuesta al estímulo de fructosa; GO: 0032868 respuesta al estímulo de insulina; GO: 003318 respuesta a la vitamina A; GO: 0042594 respuesta a la inanición; GO: 0051384 respuesta al estímulo glucocorticoide
Defensina, alfa, 24	Defa24	3.045	1.552	0.026	GO: 0006952 respuesta de defensa; GO: 0042742 respuesta de defensa a bacteria

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Proteína Matriz Gla	Mgp	2.223	1.176	0.048	GO: 0001503 osificación; GO: 0006461 ensamblaje del complejo de proteína; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0009612 respuesta al estímulo mecánico; GO: 0009725 respuesta al estímulo hormonal; GO: 0030154 diferenciación celular; GO: 0030324 desarrollo pulmonar; GO: 0030500 regulación de la mineralización ósea; GO: 0042221 respuesta al estímulo químico
15						GO: 0006644 proceso metabólico de fosfolípidos; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0016042 proceso catabólico de lípidos; GO: 0035019 mantenimiento de células madre somáticas; GO: 0042127 regulación de la proliferación celular; GO: 0046473 proceso metabólico del ácido fosfatídico; GO: 0050678 regulación de la proliferación de células epiteliales; GO: 0050680 regulación negativa de la proliferación de células epiteliales
20	Fosfolipasa A2, grupo IIA (plaquetas, líquido sinovial)	Pla2g2a	2.006	1.262	0.027	
25						
30						
35						
40						
45						

50

55

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Gremlin 1, superfamilia del nudo de cisteína, homólogo (Xenopus laevis)	Grem1	1.982	1.338	0.010	GO: 0001658 ramificación implicada en la morfogénesis del brote ureteral; GO: 0002689 regulación negativa de la quimiotaxis de leucocitos; GO: 0006915 apoptosis; GO: 0007267 señalización de célula-célula; GO: 0009887 morfogénesis del órgano; GO: 0009954 formación de patrón proximal/distal; GO: 0010717 regulación de la transición epitelial a mesénquima; GO: 0030308 regulación negativa del crecimiento celular; GO: 0030326 morfogénesis de miembros embrionarios; GO: 0030514 regulación negativa de la vía de señalización BMP					
15						Proteína ribosómica L10A similar a la proteína ribosomal L10a	Rpl10a RGD1559639 RGD1566137	1.958	1.086	0.033	GO: 0006396 procesamiento de ARN; GO: 0006412 traducción; GO: 0006414 elongación traslacional
20						Hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 1	Hsd11b1	1.907	1.233	0.000	GO: 0006278 Replicación de ADN dependiente de ARN; GO: 0006694 proceso biosintético de esteroides; GO: 0006704 proceso biosintético de glucocorticoides; GO: 0006713 proceso catabólico de glucocorticoides; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0030324 desarrollo pulmonar; GO: 0043456 regulación del shunt pentosa-fosfato
25											
30											
35											
40											
45											
50											

55

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Carbamoil-fosfato sintetasa 1	Cps1	1.858	1.245	0.020	GO: 0000050 ciclo de urea; GO: 0005980 proceso catabólico de glucógeno; GO: 0006541 proceso metabólico de la glutamina; GO: 0006807 proceso metabólico compuesto de nitrógeno; GO: 0014075 respuesta al estímulo de amina; GO: 0019433 proceso catabólico de triglicéridos; GO: 0032496 respuesta a lipopolisacárido; GO: 0033762 respuesta al estímulo de glucagón; GO: 0034201 respuesta a
15						ácido oleico; GO: 0042493 respuesta al medicamento
20	Paraoxonasa 3	Pon3	1.816	1.358	0.033	GO: 0019439 proceso catabólico de compuestos aromáticos; GO: 0046395 proceso catabólico de ácido carboxílico
25						GO: 0000050 ciclo de urea; GO: 0006526 proceso biosintético de arginina; GO: 0006591 proceso metabólico de ornitina; GO: 0008652 proceso biosintético de aminoácidos celulares; GO: 0051259 oligomerización de proteínas; GO: 0055081 homeostasis del anión
30	Ornitina carbamoiltransferasa	Cuerpos de cadetes militares	1.816	1.190	0.032	
35	Receptor de tipo inmunoglobulina de leucocitos, subfamilia B, miembro 4	Lilrb4	1.769	1.185	0.013	
40	Cadherin 19, tipo 2	Cdh19	1.732	1.328	0.001	GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0007156 adhesión de células homófilas
45	Factor de complemento H	Cfh	1.723	1.509	0.031	GO: 0006956 complemento de activación; GO: 0030449 regulación de la activación del complemento
50	Receptor Vomeronasal 1, E14	V1re14	1.715	1.369	0.004	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G
55						
60						

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Familia de portadores de soluto 25 (portador mitocondrial, translocador de nucleótidos de adenina), miembro 4	Slc25a4	1.701	1.228	0.010	GO: 0015866 Transporte de ADP; GO: 0015867 Transporte de ADP; GO: 0051935 captación de glutamato implicada en la transmisión sináptica; GO: 0055085 transporte transmembrana; GO: 0060547 regulación negativa de muerte celular necrótica
15	Respuesta temprana inmediata 3	Ier3	1.692	1.227	0.037	
20	ST3 beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 4	St3gal4	1.666	-1.069	0.047	GO: 0006486 glicosilación de aminoácidos de proteínas
25	Fragmento Fc de IgG, baja afinidad IIa, receptor (CD32) fragmento Fc de IgG, baja afinidad IIb, receptor (CD32) Fc gamma receptor II beta Receptor tipo III de región Fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad	Fcgr2a Fcgr2b LOC498276 LOC100362543	1.652	1.150	0.013	GO: 0001788 citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; GO: 0001798 regulación positiva de la hipersensibilidad tipo IIa; GO: 0001805 regulación positiva de la hipersensibilidad tipo III; GO: 0001812 regulación positiva de la hipersensibilidad de tipo I; GO: 0001820 secreción de serotonina; GO: 0006910 fagocitosis, reconocimiento; GO: 0006911 fagocitosis, reabsorción; GO: 0007166 vía de señalización unida al receptor de la superficie celular; GO: 0021675 desarrollo nervioso; GO: 0030593 quimiotaxis de neutrófilos
30	Factor de inicio de la traducción eucariota 3, subunidad E	Eif3e	1.647	1.287	0.025	GO: 0000184 proceso catabólico de ARNm transcrito nuclearmente, desintegración mediada por sin sentido; GO: 0006413 iniciación traslacional
35	Familia con similitud de secuencia 96, miembro A	Fam96a	1.641	1.277	0.014	GO: 0008150 proceso biológico
40						
45						
50						
55						
60						
65						

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Proteína de membrana peroxisomal 3	Pxmp3	1.631	1.093	0.007	GO: 0001764 migración de neuronas; GO: 0006699 proceso biosintético del ácido biliar; GO: 0007031 organización de peroxisomas; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0042632 homeostasis de colesterol; GO: 0045540 regulación del proceso biosintético del colesterol; GO: 0001764 migración de neuronas; GO: 0006699 proceso biosintético del ácido biliar; GO: 0007031 organización de peroxisomas					
15						Factor de crecimiento de fibroblastos 15	Fgf15	1.618	1.045	0.005	GO: 0001755 migración de células de cresta neural; GO: 0007507 desarrollo del corazón; GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0008543 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GO: 0046326 regulación positiva de la importación de glucosa; GO: 0046330 regulación positiva de la cascada JNK; GO: 0070374 regulación positiva de cascada ERK1 y ERK2; GO: 0070858 regulación negativa del proceso biosintético de los ácidos biliares
20											Fosfolamban
25											
30											
35											
40											
45											
50											
55											
60											
65											

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Supresor de señalización de citoquinas 3	Socs3	1.613	1.157	0.007	GO: 0001558 regulación del crecimiento celular; GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0001932 regulación de la fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007243 cascada de proteína quinasa intracelular; GO: 0007259 cascada de JAK-STAT; GO: 0007568 envejecimiento; GO: 0009408 respuesta al calor; GO: 0009617 respuesta a la bacteria; GO: 0009725 respuesta al estímulo hormonal
15						Contiene repetición de giro PQ 3
20	Midkina	Mdk	1.600	1.032	0.045	GO: 0000087 fase M del ciclo celular mitótico; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0009611 respuesta a heridas; GO: 0009725 respuesta al estímulo hormonal; GO: 0016477 migración celular; GO: diferenciación celular 0030154; GO: 0030325 desarrollo de la glándula suprarrenal; GO: 0042493 respuesta al medicamento; GO: 0051384 respuesta al estímulo de glucocorticoides; GO: 0051781 regulación positiva de la división celular
25						MOB1, tipo activador de quinasa de Un Aglutinante Mps 3 (levadura)
30	Factor nuclear, interleucina 3 regulada	Nfil3	1.589	1.579	0.041	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0048511 proceso rítmico
35	Alfa-2u globulina PGCL1 alfa-2u-globulina (tipo L) alfa-2u globulina PGCL2 alfa2u globulina alfa-2u globulina PGCL3 alfa 2U globulina	LOC259246 LOC298116 LOC298109 LOC298111 LOC259244 LOC366380	1.586	-1.100	0.021	GO: 0006810 transporte
40						Proteína de unión Tp53rk

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	Similar a la proteína C33A12.3	RGD1359508	1.574	1.141	0.013	
10	Homólogo de oncogén viral de leucemia simio V-ral (relacionado con ras)	Rala	1.563	1.175	0.005	GO: 0000910
15						citocinesis; GO: transducción de señal 0007165; GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0007265 transducción de señal de proteína Ras; GO: 0017157 regulación de la exocitosis; GO: 0031532 reorganización del citoesqueleto de actina; GO: 0051491 regulación positiva del ensamblaje de filopodium; GO: 0051665 localización de balsas de membrana
20	Prostaglandina D sintetasa hematopoyética	Hpgds	1.539	1.220	0.009	GO: 0001516 proceso biosintético de prostaglandinas; GO: 0006633 proceso biosintético de ácidos grasos; GO: 0006693 proceso metabólico de la prostaglandina
25						GO: 0001654 desarrollo del ojo; GO: 0006350 transcripción; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0006366 transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0045449 regulación de la transcripción; GO: 0048468 desarrollo celular; GO: 0050679 regulación positiva de la proliferación de células epiteliales
30	Caja Forkhead E3	Foxe3	1.519	1.131	0.024	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0006958 activación del complemento, vía clásica; GO: 0010001 diferenciación de células gliales; GO: 0045087 respuesta inmune innata; GO: 0051591 respuesta a cAMP
35						GO: 0001654 desarrollo del ojo; GO: 0006350 transcripción; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0006366 transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0045449 regulación de la transcripción; GO: 0048468 desarrollo celular; GO: 0050679 regulación positiva de la proliferación de células epiteliales
40	Componente de complemento 1, subcomponente s	C1s	1.513	1.170	0.006	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0006958 activación del complemento, vía clásica; GO: 0010001 diferenciación de células gliales; GO: 0045087 respuesta inmune innata; GO: 0051591 respuesta a cAMP
45						GO: 0001654 desarrollo del ojo; GO: 0006350 transcripción; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0006366 transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0045449 regulación de la transcripción; GO: 0048468 desarrollo celular; GO: 0050679 regulación positiva de la proliferación de células epiteliales
50	Reticulocalbina 2, dominio de unión a calcio de EF-manano	Rcn2	1.512	1.223	0.035	
55						
60						
65						

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Familia de portadores de soluto 7 (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y +), miembro 9	Slc7a9	1.500	1.047	0.046	GO: 0006865 transporte de aminoácidos; GO: 0055085 transporte transmembrana; GO: 0015804 transporte de aminoácidos neutros
15						GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0007612 aprendiendo; GO: 0019695 proceso metabólico de la colina; GO: 0042493 respuesta al medicamento; GO: 0043279 respuesta al alcaloide; GO: 0050805 regulación negativa de la transmisión sináptica; GO: 0051384 respuesta al estímulo de glucocorticoides; GO: 0051593 respuesta al ácido fólico
20	Butirilcolinesterasa	Bche	1.488	1.042	0.019	
25						
30	dominio que contiene SFT2 1	Sft2d1	1.487	1.125	0.023	GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0016192 transporte mediado por vesículas
35	Pareja de fusión TCF3 (E2A)	Tfpt	1.475	1.165	0.002	GO: 0006917 inducción de la apoptosis
	UDP-Gal: betaGlcNAc beta 1,4-galactosiltransferasa, polipéptido 4	B4galt4	1.466	1.188	0.008	GO: 0005975 proceso metabólico de carbohidratos
40						GO: 0001101 respuesta al ácido; GO: 0006972 respuesta hiperosmótica; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0009408 respuesta al calor; GO: 0010243 respuesta al nitrógeno orgánico; GO: 0030334 regulación de la migración celular; GO: 0042493 respuesta al fármaco; GO: 0043200 respuesta al estímulo de aminoácidos; GO: 0048545 respuesta al estímulo de la hormona esteroidea
45	Somatostatina	sst	1.460	1.139	0.020	
50						
55						
60	Lin-7 homólogo C (C. elegans)	Lin7c	1.459	1.195	0.005	GO: 0006887 exocitosis; GO: 0007269 secreción de neurotransmisores

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Glicoproteína (transmembrana) nmb	Gpnmb	1.452	1.100	0.036	GO: 0001649 diferenciación de osteoblastos; GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0030282 mineralización ósea
15	Dominio que contiene espiral-enrollada-hélice-espiral-enrollada-hélice 4 similar a dominio que contiene espiral-enrollada-hélice-espiral-enrollada-hélice 4	Chchd4 LOC685505	1.449	1.121	0.033	GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0055085 transporte transmembrana
20	Receptor olfativo 63	Olr63	1.445	1.147	0.029	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
25	Proteína ácida rica en prolina 1	Prap1	1.444	1.055	0.035	
30	Superfamilia de inmunoglobulinas, miembro 6	Igsf6	1.443	1.108	0.045	
35	Receptor inhibidor de Ly499 proteína hipotética LOC497796 receptor tipo lectina de células asesinas, subfamilia A, miembro 17 similar al inmunoreceptor Ly49si3	Ly49i9 LOC497796 Klra17 RGD1561306	1.440	1.026	0.034	
40	Factor inflamatorio de aloinjerto 1	Aifl	1.431	1.107	0.010	GO: 0001934 regulación positiva de la fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0010629 regulación negativa de la expresión génica; GO: 0014739 regulación positiva de la hiperplasia muscular; GO: 0030335 regulación positiva de la migración celular; GO: 0031668 respuesta celular al estímulo extracelular; GO: 0032870 respuesta celular al estímulo hormonal; GO: 0034097 respuesta al estímulo de citoquinas; GO: 0042116 activación de macrófagos; GO: 0043066 regulación negativa de la apoptosis; GO: 0045429 regulación positiva del proceso biosintético del óxido nítrico
45						
50						
55						
60						
65						

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Legumain	Lgmn	1.427	1.268	0.003	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0040015 regulación negativa del crecimiento del organismo multicelular
15	X-ligada expresada en el cerebro 2 gen expresado en el cerebro 1 gen expresado en el cerebro 4	Bex2 Bex1-Bex4	1.420	1.194	0.043	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0007049 ciclo celular; GO: 0002052 regulación positiva de la proliferación de neuroblastos; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0030154 diferenciación celular; GO: 0045665 regulación negativa de la diferenciación neuronal; GO: 0048011 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento nervioso
20	Candidato supresor de tumores 3	Tusc3	1.419	1.145	0.049	GO: 0045454 homeostasis de redox celular
25	ATP sintasa, transporte de H +, complejo F0 mitocondrial, subunidad d ATP sintasa, transporte de H +, complejo F0 mitocondrial, tipo subunidad d 1	Atp5h Atp5h1	1.415	1.072	0.036	GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0015986 Transporte de protones acoplado a síntesis de ATP GO: 0015992 transporte de protones; GO: 0046034 proceso metabólico de ATP
30	Familia 10 del dominio de lectina de tipo C, miembro A	Clec10a	1.413	-1.051	0.034	
35	Canal de sodio, bloqueado por voltaje, tipo VII, alfa	Scn7a	1.412	1.274	0.017	GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0006814 transporte de iones de sodio; GO: 0055085 transporte transmembrana
40		Cd55	1.412	1.065	0.015	GO: 0007204 elevación de la concentración de iones calcio citosólico
45	Galactoquinasa 2	Galk2	1.409	1.182	0.000	GO: 0006012 proceso metabólico de la galactosa; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0046835 fosforilación de carbohidratos

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Homólogo de Necdin (ratón)	Ndn	1.402	1.174	0.004	GO: 0001764 migración de neuronas; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007409 axonogenesis; GO: 0007413 fasciculación axonal; GO: 0007417 desarrollo del sistema nervioso central; GO: 0007585 intercambio gaseoso respiratorio; GO: 0008347 migración de células gliales; GO: 0019233 percepción sensorial del dolor; GO: 0048011 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento nervioso; GO: desarrollo de neuronas 0048666
30	Homólogo BUD31 (S. cerevisiae) dominio de repetición de pentatricopéptido 1	Bud31 Ptcd1	1.401	1.098	0.047	
35	Proencefalina	Penk	1.394	1.073	0.017	GO: 0001662 respuesta de miedo conductual; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007218 vía de señalización del neuropéptido; GO: 0007610 comportamiento; GO: 0019233 percepción sensorial del dolor
45	Proteína nuclear embrionaria 1, musculoesquelética	Mustn1	1.394	1.074	0.031	GO: 0030326 morfogénesis de miembros embrionarios; GO: 0042060 cicatrización de heridas; GO: 0042246 regeneración de tejidos
50	Secuencia tipo receptor de hormonas 4, tipo mucina, que contiene módulo tipo EGF 4	Emr4	1.380	1.175	0.025	GO: 0007218 vía de señalización del neuropéptido
55	Gen ligado a X específico del testículo	Tsx	1.378	1.245	0.000	
60	Lecitina-retinol aciltransferasa (fosfatidilcolina-retinol-O-aciltransferasa)	Lrat	1.369	1.058	0.004	GO: 0006776 proceso metabólico de la vitamina A; GO: 0007601 percepción visual; GO: 0009790 desarrollo embrionario; GO: 0042572 proceso metabólico del retinol; GO: 0050896 respuesta al estímulo

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Integrina, alfa 1	Itga1	1.366	1.089	0.013	GO: 0000187 activación de la actividad de MAPK; GO: 0006936 contracción muscular; GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0007229 vía de señalización mediada por integrina; GO: 0030593 quimiotaxis de neutrófilos; GO: 0042311 vasodilatación; GO: 0043525 regulación positiva de la apoptosis neuronal; GO: 0045123 extravasación celular; GO: 0048812 morfogénesis de proyección neuronal; GOR: 0060326 quimiotaxis celular
25	Tipo Stathmin 3	Stmn3	1.355	1.164	0.005	GO: 0007019 despolimerización de microtúbulos; GO: 0031122 organización de microtúbulos citoplásmicos; GO: 0031175 desarrollo de proyección neuronal; GO: 0032314 regulación de la actividad Rac GTPasa; GO: 0035021 regulación negativa de la transducción de señal de proteína Rac; GO: 0051493 regulación de la organización del citoesqueleto
45	Familia con similitud de secuencia 12, miembro B (epididimal)	Fam12b	1.344	1.134	0.003	
50	Proteína ribosómica mitocondrial L13	Mrpl13	1.344	1.089	0.022	GO: 0006412 traducción
55	Similar a ADNc RIKEN 1700023M03	RGD1305457	1.344	1.078	0.000	
60	Factor de diferenciación del crecimiento 9	Gdf9	1.343	1.019	0.029	GO: 0001555 crecimiento de oocitos; GO: 0030308 regulación negativa del crecimiento celular
65	Receptor olfativo 826 receptor olfativo 825 receptor olfativo 829	Olr826 Olr829	1.334	1.264	0.001	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulos químicos implicados en la percepción sensorial del olfato; GO: transducción de señal 0007165

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Receptor de lipoproteína de baja densidad oxidada (tipo lectina) 1	Olr1	1.333	1.081	0.022	GO: 0006954 respuesta inflamatoria; GO: 0006955 respuesta inmune; GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0007159 adhesión célula leucocito-célula; GO: 0008219 muerte celular; GO: 0042157 proceso metabólico de lipoproteínas; GO: 0042542 respuesta al peróxido de hidrógeno
20	Proteína de choque térmico alfa 2	Hspa2	1.325	1.044	0.023	GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007283 espermatogénesis; GO: 0030154 diferenciación celular
30	Membranas que abarcan 4 dominios, subfamilia A, miembro 2 (fragmento Fc de IgE, alta afinidad I, receptor para; polipéptido beta)	Ms4a2	1.321	1.129	0.031	GO: 0006954 respuesta inflamatoria; GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007166 vía de señalización unida al receptor de la superficie celular; GO: 0007202 activación de la actividad fosfolipasa C; GO: 0007205 activación de la actividad de la proteína quinasa C por la vía de señalización de la proteína del receptor acoplado a la proteína G; GO: 0043306 regulación positiva de la degranulación de mastocitos; GO: 0050663 secreción de citocinas; GO: 0051279 regulación de la liberación de iones calcio secuestrado en citosol
40	Homeobox de mesénquima 2	Meox2	1.320	1.087	0.013	GO: 0001525 angiogénesis; GO: 0001757 especificación somite; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007519 desarrollo de tejido muscular esquelético; GO: 0060021 desarrollo del paladar; GO: 0060173 desarrollo de extremidades

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Tipo Angiopoyetina 3	Angptl3	1.319	1.166	0.002	GO: 0006071 proceso metabólico de glicerol; GO: 0006631 proceso metabólico de ácidos grasos; GO: 0006644 proceso metabólico de fosfolípidos; GO: 0007160 adhesión célula-matriz; GO: 0007165; GO: 0008203 proceso metabólico del colesterol; GO: 0009395 proceso catabólico de fosfolípidos; GO: 0009725 respuesta al estímulo hormonal; GO: 0010519 regulación negativa de la actividad fosfolipasa; GO: 0019915 almacenamiento de lípidos
25	Relacionado con fosfotriesterasa	Pter	1.318	1.091	0.008	GO: 0009056 proceso catabólico
30	Receptor acoplado a proteína G 119	Gpr119	1.317	1.164	0.036	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0030073 secreción de insulina
35	Similar a 14-3-3 proteína sigma estratífina	LOC298795 Sfn	1.309	1.084	0.036	GO: 0000079 regulación de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ciclina; GO: 0001836 liberación de citocromo c de las mitocondrias; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0008630 respuesta de daño al ADN, transducción de señal que resulta en la inducción de apoptosis; GO: 0030216 diferenciación de queratinocitos; GO: 0030307 regulación positiva del crecimiento celular; GO: 0043154 regulación negativa de la actividad caspasa; GO: 0043588 desarrollo de la piel; GO: 0043616 proliferación de queratinocitos; GO: 0000079 regulación de la actividad de proteína cinasa dependiente de ciclina
60	Proteína de unión a ARNm de Serpinel 1	Serbp1	1.307	1.136	0.041	GO: 0045767 regulación de la antiapoptosis
65	Granzima F	Gzmf	1.300	1.043	0.027	GO: 0006508proteólisis

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Inhibidor de la vía del factor tisular (inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas)	Tfpi	1.298	1.198	0.000	GO: 0007596 coagulación de la sangre; GO: 0007598 coagulación de la sangre, vía extrínseca
15	Factor de crecimiento de fibroblastos 3	Fgf3	1.294	1.138	0.036	GO: 0001759 inducción de un órgano; GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0008543 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GO: 0048538 desarrollo del timo
20	Secretado y transmembrana 1A	Sectmla	1.292	1.096	0.003	GO: 0043123 regulación positiva de la cascada I-kappaB quinasa/NF-kappaB
25	Enzima conjugadora de ubiquitina	RGD69425	1.288	1.059	0.040	GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0043687 modificación proteica postraduccional; GO: 0051246 regulación del proceso metabólico de la proteína
30	Neuropéptido W	Npw	1.287	1.009	0.029	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007218 vía de señalización del neuropéptido; GO: 0007631 comportamiento de alimentación
35		LOC362526	1.282	1.026	0.014	
40	Receptor olfativo 1075	Olr1075	1.279	-1.179	0.027	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
45	Proteína de mielina tipo cero 1	Mpzl1	1.278	1.269	0.001	
50	Queratina 18	Krt18	1.276	1.124	0.048	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0033209 vía de señalización mediada por el factor de necrosis tumoral; GO: 0043000 Golgi a transporte de proteína CFTR de membrana plasmática; GO: 0043066 regulación negativa de la apoptosis

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Colina fosfotransferasa 1	Chpt1	1.273	1.198	0.033	GO: 0006656 proceso biosintético de fosfatidilcolina; GO: 0006663 proceso biosintético del factor de activación de plaquetas; GO: 0008654 proceso biosintético de fosfolípidos
20	Diferenciación neurogénica 1	Neurod 1	1.271	1.152	0.020	GO: 0003326 compromiso de destino celular pancreático A; GO: 0003329 compromiso del destino de la célula de PP pancreático; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007263 transducción de señal mediada por óxido nítrico; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0009749 respuesta al estímulo de glucosa; GO: 0009952 formación del patrón anterior/posterior; GO: 0021549 desarrollo del cerebelo; GO: 0030073 secreción de insulina
40	Factor de crecimiento de fibroblastos 2	Fgf2	1.264	1.032	0.042	GO: 0000186 activación de la actividad de MAPKK; GO: 0000189 translocación nuclear de MAPK; GO: 0001525 angiogénesis; GO: 0001658 ramificación implicada en la morfogénesis del brote ureteral; GO: 0001759 inducción de un órgano; GO: 0001934 regulación positiva de la fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0002042 migración celular implicada en brote de angiogénesis; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0006700 - proceso biosintético biosíntesis de la hormona esteroidea C21; GO: 0006915 apoptosis

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	Homólogo del factor de iniciación de brote de aleta (pez cebra)	Fibin	1.264	1.014	0.001	
10	Receptor olfativo 7	Olr7	1.261	1.228	0.011	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
15						
20	Esterol O-aciltransferasa 2	Soat2	1.256	-1.037	0.016	GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0008202 proceso metabólico esteroide; GO: 0008203 proceso metabólico del colesterol; GO: 0033344 flujo de salida de colesterol; GO: 0034379 ensamblaje de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad; GO: 0034435 esterificación del colesterol
25						
30						
35	Neurexina 1	Nrxn1	1.256	1.071	0.022	GO: 0007268 transmisión sináptica; GO: 0007269 secreción de neurotransmisores; GO: 0007416 ensamblaje de sinapsis; GO: 0051290 proteína de heterotetramerización
40	Tipo MARCKS 1	Marcksl1	1.251	1.104	0.033	GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0016192 transporte mediado por vesículas
45	Inhibidor de la proteína quinasa II dependiente de calcio/calmodulina 1	Camk2n1	1.251	1.151	0.024	GO: 0007268 transmisión sináptica
50	Ligado a X 1, que contiene repetición de armadillo	Armcx1	1.247	1.042	0.003	
55	Protocadherina beta 2	Pcdhb2	1.244	1.090	0.037	GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0007156 adhesión de células homófilas
60	ELAV (letal embrionario, visión anormal, Drosophila) tipo 2 (antígeno de Hu B)	Elavl2	1.242	-1.022	0.041	
	Modulador de autofagia regulado por daños al ADN 2[similar a CG4025-PA	Dram2 LOC689412	1.239	1.088	0.013	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006917 inducción de la apoptosis

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Proteína proteolípda 1	Plp1	1.238	1.183	0.019	GO: 0007229 vía de señalización mediada por integrina; GO: 0008366 ensanchamiento del axón; GO: 0010001 diferenciación de células gliales; GO: 0022010 mielinización en el sistema nervioso central; GO: 0042552 mielinización; GO: 0042759 proceso biosintético de ácidos grasos de cadena larga; GO: 0048469 maduración celular
25	Aspartoacilasa	Aspa	1.237	1.012	0.036	GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0022010 mielinización en el sistema nervioso central; GO: 0048714 regulación positiva de la diferenciación de oligodendrocitos
30	Primer gen secuencia arriba de Nt5dc3	LOC362863	1.232	1.198	0.037	
35	PRKC, apoptosis, WT1, regulador	Pawr	1.232	1.140	0.049	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0030889 regulación negativa de la proliferación de células B; GO: 0042094 proceso biosintético de interleuquina-2; GO: 0042130 regulación negativa de la proliferación de células T; GO: 0042986 regulación positiva del proceso biosintético de proteína precursora de amiloide; GO: 0045449 regulación de la transcripción; GO: 0050860 regulación negativa de la vía de señalización del receptor de células T
50	Receptor de glutamato, ionotrópico, AMPA4	Gria4	1.231	1.181	0.036	GO: 0007268 transmisión sináptica
55	Dominio 1de fumaroacetoacetato hidrolasa que contiene	Fahd1	1.229	1.152	0.039	GO: 0008152 proceso metabólico

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Síndrome de McKusick-Kaufman	Mkks	1.225	1.178	0.010	GO: 0007286 desarrollo espermatida; GO: 0007608 percepción sensorial del olfato; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0009296 ensamblaje de flagelos; GO: 0021756 desarrollo del cuerpo estriado; GO: desarrollo del hipocampo 0021766; GO: 0021987 desarrollo de la corteza cerebral; GO: 0035058 ensamblaje del cilium sensorial; GO: 0035176 comportamiento social; GO: 0042384 ensamblaje de cilio
15						Inhibidor de proteína quinasa, gamma
20	Receptor de colecistoquinina B	Cckbr	1.222	1.103	0.036	
25						Familia 11 miembro B tipo RAS
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Receptor de galanina 1	Galrl	1.219	1.117	0.047	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007189 activación de la actividad de adenilato ciclasa por vía de señalización de proteína G
15	Canal bloqueado por voltaje de potasio, subfamilia relacionada con Shab, miembro 1	Kcnbl	1.217	1.040	0.038	GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0006813 transporte de iones de potasio; GO: 0051259 oligomerización de proteínas; GO: 0055085 transporte transmembrana
20	Proteína disulfuro isomerasa familia A, miembro 4	Pdia4	1.216	1.159	0.037	GO: 0045454 homeostasis de redox celular
25	Miosina, polipéptido ligero 1	Myl1	1.215	1.128	0.024	GO: 0060048 contracción del músculo cardíaco
30	Persefina	Pspn	1.213	1.255	0.006	GO: 0001658 ramificación implicada en la morfogénesis del brote ureteral
35	Superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 13	Tnfsf13	1.212	1.228	0.001	GO: 0002426 producción de inmunoglobulina en tejido de mucosa; GO: 0002636 regulación positiva de la formación del centro germinal; GO: 0006955 respuesta inmune; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0016064 respuesta inmune mediada por inmunoglobulina; GO: 0048298 regulación positiva del cambio de isotipo a isotipos de IgA; GO: 0050776 regulación de la respuesta inmune
40	Proteína que interactúa con el factor de ribosilación de ADP 1	Arfip1	1.211	1.039	0.027	GO: 0006886 transporte de proteína intracelular; GO: 0050708 regulación de la secreción de proteínas
45	Contiene dedo de zinc, tipo MYND 19	Zmynd19	1.211	1.043	0.035	
50	Proteína centrosómica de 70kDa	Cep70	1.210	1.158	0.024	
55	Contiene dominio ribosómico L24 1	Rsl24d1	1.210	1.139	0.035	GO: 0006412 traducción; GO: 0042254 biogénesis de ribosomas

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
	Proteína de dedo anular 133	Rnf133	1.209	1.157	0.018	GO: 0051865 proteína autoubiquitination
10	Glutamato carboxipeptidasa plasmática	Pgcp	1.205	1.147	0.044	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0042246 regeneración de tejidos
15	Homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia A, miembro 1	Dana	1.199	1.320	0.014	GO: 0006457 proteína plegable; GO: 0007283 espermatogénesis; GO: 0009408 respuesta al calor; GO: 0030317 motilidad espermática; GO: 0030521 vía de señalización del receptor de andrógenos; GO: 0042769 Respuesta al daño del ADN, detección de daño en el ADN
20						
25	Dominios transmembrana y espiral-enrollada 1	Tmco1	1.198	1.057	0.011	GO: 0008150 proceso biológico
30						
35	Arrestina, beta 1	Arrb1	1.196	1.204	0.002	GO: 0000187 activación de la actividad de MAPK; GO: internalización del receptor acoplado a proteína G 0002031; GO: 0002032 desensibilización de la vía de señalización de la proteína del receptor acoplado a proteína G por arrestina; GO: 0006366 transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0006892 transporte mediado por vesículas de Golgi; GO: 0006897 endocitosis; GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007188 señalización de proteína G, acoplado a segundo mensajero de nucleótido cAMP ^r //; GO: 0007600 percepción sensorial
40						
45						
50						
55	Distonía 1	Dyt1	1.193	1.043	0.002	GO: 0006457 proteína plegable; GO: 0006979 respuesta al estrés oxidativo; GO: 0051085 plegado de proteína mediada por chaperona que requiere cofactor
60	Latrofilin 3	Lphn3	1.191	1.172	0.025	GO: 0007218 vía de señalización del neuropéptido; GO: 0007420 desarrollo del cerebro

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
	Proteína de unión a FK506 14	Fkbp14	1.190	1.332	0.022	GO: 0006457 proteína plegable
10	Óxido nítrico sintasa 2, inducible	Nos2	1.188	1.001	0.021	GO: 0001542 ovulación del folículo ovárico;GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0001935 proliferación de células endoteliales; GO: 0001974 remodelación de vasos sanguíneos; GO: 0006527 proceso catabólico de arginina; GO: 0006801 proceso metabólico de superóxido; GO: 0006809 proceso biosintético de óxido nítrico; GO:
15						transducción de señal 0007165;GO: 0007199 señalización de proteína G, acoplada a un segundo mensajero de nucleótido cOMP; GO: 0007243 cascada de proteína quinasa intracelular
20						
25						
30						
35	Receptor olfativo 1105	Olr1105	1.187	-1.050	0.026	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
40	Proteína de choque térmico beta 2	Hspb2	1.186	-1.117	0.041	GO: 0007525 desarrollo muscular somático;GO: 0009408 respuesta al calor
45	Desacoplamiento de proteína 1 (portador de protones, mitocondrial)	Ucp1	1.185	1.100	0.009	GO: 0006091 generación de metabolitos y energía de precursores; GO: 0006839 transporte mitocondrial; GO: 0015992 transporte de protones; GO: 0032870 respuesta celular al estímulo hormonal; GO:
50						0044253 regulación positiva del proceso metabólico organísmal multicelular; GO: 0048545 respuesta al estímulo de la hormona esteroidea; GO: 0050873 diferenciación de células grasas marrones;GO: 0055085 transporte transmembrana
55						
60						
	Contiene repetición de anquirina y caja SOCS 2	Asb2	1.182	1.117	0.037	

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	Dominio 31 de repetición de WD	Wdr31	1.182	1.041	0.036	
10	Neurexofilina 4	Nxph4	1.180	-1.046	0.047	
	Queratina 82	Krt82	1.178	1.063	0.043	
15	Familia de receptores celulares del subgrupo C del virus de leucemia felina, miembro 2	Fivcr2	1.177	-1.071	0.028	GO: 0055085 transporte transmembrana
20	Alfa-2u globulina PGCL4 proteína urinaria principal 4 alfa-2u globulina PGCL3 alfa-2u globulina PGCL1 alfa2u globulina alfa-2u globulina PGCL2 alfa 2U globulina	Obp3 Mup4 LOC259244 LOC259246 LOC298111 LOC298109 LOC366380	1.176	-1.185	0.030	GO: 0006810 transporte
25	Reelin	Reln	1.176	1.055	0.037	GO: 0000904 morfogénesis celular implicada en la diferenciación; GO: 0001764 migración de neuronas; GO: 0007411 guía del axón; GO: 0007417 desarrollo del sistema nervioso central; GO: 0007420 desarrollo del cerebro; GO: 0007626 comportamiento locomotor; GO: 0010001 diferenciación de células gliales; GO: 0018108 fosforilación de peptidil-tirosina; GO: 0021511 patrón de la médula espinal; GO: 0021800 migración tangencial de la corteza cerebral
30						GO: 0006888 ER para el transporte mediado por vesículas de Golgi; GO: 0006906 fusión de vesículas; GO: 0006911 fagocitosis, reabsorción; GO: 0008333 endosoma a transporte de lisosomas; GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0016044 organización de la membrana celular; GO: 0016192 transporte mediado por vesículas; GO: 0017156 exocitosis dependiente de iones de calcio; GO: 0043308 desgranulación de eosinófilos; GO: 0043312 degranulación de neutrófilos
45	Proteína de membrana asociada a vesículas 7	Vamp7	1.175	1.049	0.048	
50						
55						
60						
65						

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Plasminógeno	Plg	1.175	-1.022	0.037	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006917 inducción de apoptosis; GO: 0007596 coagulación de la sangre; GO: 0042246 regeneración de tejidos; GO: 0045445 diferenciación de mioblastos; GO: 0046716 homeostasis de células musculares; GO: 0048771 remodelación de tejidos; GO: 0051603 proteólisis implicada en el proceso catabólico de la proteína celular; GO: 0051918 regulación negativa de la fibrinólisis; GO: 0051919 regulación positiva de la fibrinólisis
15						Familia con similitud de secuencia 131, miembro B
20	Receptor colinérgico, nicotínico, beta 2 (neuronal)	Chrn2	1.169	1.112	0.004	GO: 0001508 regulación del potencial de acción; GO: 0001661 aversión al gusto condicionada; GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0006816 transporte de iones de calcio; GO: 0006939 contracción del músculo liso; GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007271 transmisión sináptica, colinérgica; GO: 0007601 percepción visual; GO: 0007605 percepción sensorial del sonido
25						Cadena ligera de Dineína LC8 tipo 1
30	Miembro de la familia de quinesinas 27	Kif27	1.167	1.078	0.005	GO: 0007018 movimiento basado en microtúbulos

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	LOC362793	RGD1307315	1.165	1.033	0.021	
10	Homólogo de Unc-50 (C. elegans)	Unc50	1.163	1.035	0.044	GO: 0007166 vía de señalización unida al receptor de la superficie celular; GO: 0015031 transporte de proteínas
15	Sonic hedgehog	Shh	1.163	1.202	0.010	GO: 0001525 angiogénesis; GO: 0001569 patrón de vasos sanguíneos; GO: 0001570 vasculogénesis; GO: 0001656 desarrollo de metanefros; GO: 0001658 ramificación implicada en la morfogénesis del brote ureteral; GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0001708 especificación de destino celular; GO: 0001755 migración de células de cresta neural; GO: 0001822 desarrollo del riñón; GO: 0001841 formación de tubo neural
20						
25	Histidina descarboxilasa	Hdc	1.162	1.041	0.044	GO: 0001692 proceso metabólico de la histamina; GO: 0006519 aminoácido celular y proceso metabólico derivado; GO: 0006547 proceso metabólico de histidina; GO: 0006548 proceso catabólico de histidina; GO: 0019752 proceso metabólico de ácido carboxílico; GO: 0042423 proceso biosintético de catecolaminas
30						
35	Receptor olfativo 1593	Olr1593	1.162	1.083	0.037	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
40						
45						
50						
55						

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Proteína de dedo de zinc 354A	Zfp354a	1.160	1.051	0.007	GO: 0000122 regulación negativa de la transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0001822 desarrollo del riñón; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007576 fragmentación nucleolar; GO: 0051593 respuesta al ácido fólico					
15						Proteína tumoral p63	Tp63	1.157	1.048	0.026	GO: 0000122 regulación negativa de la transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0001302 envejecimiento celular replicativo; GO: 0001501 desarrollo del sistema esquelético; GO: 0001736 establecimiento de polaridad plana; GO: 0001738 morfogénesis de un epitelio polarizado; GO: 0001942 desarrollo del folículo piloso; GO: 0002053 regulación positiva de la proliferación de células mesenquimales; GO: 0002064 desarrollo de células epiteliales; GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006916 anti-apoptosis
20											GO: 0006334 ensamblado de nucleosomas; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007283 espermatogénesis; GO: 0007339 unión de esperma a la zona pelúcida; GO: diferenciación celular 0030154; GO: 0030317 motilidad espermática
25	Grupo de histonas 1, H1t	Hist1h1t	1.155	1.034	0.015						
30											
35											
40											
45											
50											
55											

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Homologo inhabilitado 1 (Drosophila)	Dab 1	1.154	-1.073	0.018	GO: 0001764 migración de neuronas; GO: 0007162 regulación negativa de la adhesión celular; GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0007420 desarrollo del cerebro; GO: 0021589 organización estructural del cerebelo; GO: 0021795 migración de la corteza del córtex cerebral; GO: 0021799 corteza cerebral migración de células orientada radialmente; GO: 0021813 adhesión célula-célula involucrada en interacciones neuronal-gliales involucradas en la migración guiada por la glía radial cerebral
35	Contiene repetición rica en leucina 66	Lrrc66	1.154	1.139	0.045	
40	Proteína del dominio neuronal PAS 4	Npas4	1.154	1.095	0.015	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0045941 regulación positiva de la transcripción; GO: 0045944 regulación positiva de la transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0045944 regulación positiva de la transcripción del promotor de la ARN polimerasa II
50	Fosfatasa del ácido N-acetilneuramínico	Nanp	1.154	1.165	0.042	GO: 0005975 proceso metabólico de carbohidratos; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 004638 Proceso biosintético de N-acetilneuraminato
55	Proteína de unión a MAD2L1	Mad211bp	1.152	1.111	0.004	GO: 0007093 punto de control del ciclo celular mitótico; GO: 0007096 regulación de la salida de la mitosis
60	Neuromedina S	NMS	1.152	-1.015	0.045	GO: 0006940 regulación de la contracción del músculo liso; GO: 0007218 vía de señalización del neuropéptido; GO: 0045475 ritmo locomotor

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Proteasa transmembrana, serina 8 (intestinal)	Tmprss8	1.149	1.203	0.035	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0006814 transporte de iones de sodio
15						GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0006810 transporte; GO: 0007507 desarrollo del corazón; GO: 0009725 respuesta al estímulo hormonal; GO: 0015671 transporte de oxígeno; GO: 0031444 Contracción lenta de la fibra del músculo esquelético; GO: 0042542 respuesta al peróxido de hidrógeno; GO: 0043353 diferenciación enucleada de eritrocitos; GO: 0050873 diferenciación de células grasas marrones
20	Mioglobina	Mb	1.149	1.036	0.015	
25						
30	Similar a ADNc de RIKEN 1500031L02	RGD621352	1.145	1.411	0.006	
35	Miembro de la deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) 7	Dhrs7	1.145	-1.013	0.046	GO: 0055114 reducción de la oxidación
40	Proteína asociada a poro nuclear	Npap60	1.143	-1.073	0.033	GO: 000 1841 formación de tubo neural; GO: 00 15031 transporte de proteínas; GO: 004690 transporte intracelular; GO: 005102 transporte de ARNm; GO: 005508 transporte transmembrana
45	Receptor olfativo 484	Olr484	1.141	1.355	0.016	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 005091 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
50						
55	Familia de torsinas 3, miembro A	Tor3a	1.140	1.088	0.020	GO: 005108 plegado de proteína mediada por chaperona que requiere cofactor
60	Similar al precursor de Proteína C20orf103	RGD1306991	1.139	-1.041	0.041	
65	Similar a proteína RAN	RGD1306195	1.138	1.112	0.014	GO: 000688 transporte de proteína intracelular; GO: 000691 transporte nucleocitoplasmático; GO: 000716 transducción de señal

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Receptor de péptido natriurético A/guanilato ciclasa A (receptor de péptido atrionatriurético A)	Npr1	1.138	1.050	0.034	GO: 000618 proceso biosintético de cGMP; GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 000716 vía de señalización del receptor de superficie celular; GO: 000716 vía de señalización de guanilil ciclasa del receptor; GO: 000821 regulación de la presión arterial; GO: 003082 regulación positiva del proceso biosintético de cGMP; GO: 004241 proceso metabólico de la dopamina
25	Receptor olfativo 174	Olr174	1.138	1.294	0.040	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 005091 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
35	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, factor de ensamblaje 3	Ndufaf3	1.131	-1.084	0.042	GO: 0032981 Complejo I de la cadena respiratoria mitocondria Ensamblaje I Ensamblaje
40	Transductor de señal de interleucina 6	Il6st	1.128	1.061	0.001	GO: 0005977 proceso metabólico de glucógeno; GO: 0006642 movilización de triglicéridos; GO: 000716 transducción de señal; GO: 0007259 cascada de JAK-STAT; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0008593 regulación de la vía de señalización Notch; GO: 0014911 regulación positiva de la migración de células musculares lisas; GO: 0019221 vía de señalización mediada por citoquinas; GO: 0030307 regulación positiva del crecimiento celular

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Sinucleína, alfa (componente no A4 del precursor amiloide)	Snca	1.127	1.096	0.005	GO: 0001774 activación de células microgliales; GO: 0001921 regulación positiva del reciclaje del receptor; GO: 0001956 regulación positiva de la secreción de neurotransmisores; GO: 0001963 transmisión sináptica, dopaminérgica; GO: 0006631 proceso metabólico de ácidos grasos; GO: 0006638 proceso metabólico de lípidos neutros; GO: 0006644 proceso metabólico de fosfolípidos; GO: 0006916 anti-apoptosis; GO: 0007006 organización de membrana mitocondrial; GO: 0008344 comportamiento locomotor adulto
15						GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007249 cascada de I-kappaB quinasa/NF-kappaB; GO: 0009617 respuesta a la bacteria; GO: 0031663 vía de señalización mediada por lipopolisacárido; GO: 0032496 respuesta a lipopolisacárido; GO: 0043330 respuesta a ARNs exógeno; GO: 0045351 proceso biosintético de interferón tipo I
20	Factor regulador del interferón 3	lrf3	1.127	1.166	0.011	GO: 0006897 endocitosis; GO: 0031668 respuesta celular al estímulo extracelular
25	Receptor de asialoglicoproteínas 1	Asgr1	1.121	1.051	0.028	GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0051085 plegado de proteína mediada por chaperona que requiere cofactor
30	Proteína de choque de calor de 105kDa/110kDa 1	Hsph1	1.120	1.358	0.036	GO: 0006936 contracción muscular
35	Actina, gamma 2, músculo liso, entérico	Actg2	1.117	1.070	0.008	

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Similar a proteína putativa, con por lo menos 9 dominios transmembrana, de origen eucariota (43.9 kD) (2G415)	RGD1309228	1.111	1.099	0.007	
15	Canal de cationes potencialmente receptor transitorio, subfamilia V, miembro 2	Trpv2	1.111	1.060	0.018	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006816 transporte de iones de calcio; GO: 0009266 respuesta al estímulo de temperatura; GO: 0009408 respuesta al calor; GO: 005508 transporte transmembrana
20	Glutación S-transferasa, theta 2	Gstt2	1.108	1.123	0.033	GO: 0006749 proceso metabólico del glutación
25						GO: 0001973 vía de señalización del receptor de adenosina; GO: 0002553 secreción de histamina por mastocitos; GO: 0002687 regulación positiva de la migración de leucocitos; GO: 000716; GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0014061 regulación de la secreción de norepinefrina; GO: 0014068 regulación positiva de la cascada de fosfoinositida 3-quinasa; GO: 0043306 regulación positiva de la degranulación de mastocitos; GO: 0050729 regulación positiva de la respuesta inflamatoria; GO: 0050850 regulación positiva de la señalización mediada por calcio
30						
35	Receptor de adenosina A3	Adora3	1.099	-1.150	0.048	
40						
45						
50	Sarcoplipina	sln	1.087	1.355	0.038	GO: 0051924 regulación del transporte de iones de calcio
55	gen 4 regulado secuencia abajo de N-myc	Ndrp4	1.087	1.105	0.010	
	integrasa Gypsy retrotransposon 1	Gin1	1.086	1.054	0.025	GO: 0015074 Integración de ADN
60	Cassette de unión a ATP, subfamilia G (BLANCO), casete de unión a ATP 1 tipo miembro 3, subfamilia G (BLANCO), 2 tipo miembro 3 similar a ATP-G (BLANCO), miembro 3	Abcg311 Abcg312 RGD1564709 LOC360997	1.084	1.064	0.043	
65						

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Oxitocina, prepro péptido [arginina vasopresina	Oxt Avp	1.084	-1.112	0.013	GO: 0001696 secreción de ácido gástrico;GO: 0001975 respuesta a la amfetamina; GO: 0002027 regulación de la frecuencia cardíaca; GO: 0002125 comportamiento agresivo materno; GO: 0003077 regulación negativa de la diuresis; GO: 0003079 regulación positiva de natriuresis; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007204 elevación de la concentración de iones calcio citosólico; GO: 000750 desarrollo del corazón; GO: 0007565 embarazo femenino					
25						Thimet oligopeptidasa 1	Thop1	1.080	-1.013	0.049	GO: 0006508 proteólisis; GO: 0006518 proceso metabólico del péptido; GO: 0007243 cascada de proteína quinasa intracelular
30						Proteína de unión al elemento sensible a cAMP 3	Creb3	1.078	1.137	0.021	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente del ADN
35						Factor de biogénesis peroxisomal 12	Pex12	1.071	1.149	0.001	GO: 0007031 organización de peroxisomas;GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0016558 importación de proteína en la matriz de peroxisoma
40						Receptor de endotelina tipo A tipo receptor de endotelina-1	Ednra LOC100366209	1.071	1.130	0.009	GO: 0001569 patrón de vasos sanguíneos;GO: 000166 respuesta a la hipoxia; GO: 0001701 desarrollo embrionario en útero; GO: 0001934 regulación positiva de la fosforilación de aminoácidos de proteínas;GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007204 elevación de la concentración de iones calcio citosólico; GO: 0007205 activación de la actividad de la proteína quinasa C por la vía de señalización de la proteína del receptor acoplado a la proteína G; GO: 0007507 desarrollo del corazón; GO: 0007585 intercambio gaseoso respiratorio;GO: 0008217 regulación de la presión arterial

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
		Mkl	1.068	-1.152	0.038	GO: 0030036 organización del citoesqueleto de actina
10						GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0018348 geranilgeranilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0034097 respuesta al estímulo de citoquinas; GO: 0045787 regulación positiva del ciclo celular; GO: 0051774 regulación negativa del proceso biosintético de óxido nítrico sintasa 2; GO: 0051789 respuesta al estímulo proteico
15	Tipo proteína geranilgeraniltransferasa I, subunidad beta	Pggt1b	1.062	1.162	0.039	
20						
25	Receptor olfativo 1356	Olr1356	1.061	1.323	0.021	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 005091 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
30						
35	Familia GTPasa relacionada con la inmunidad, cinema 1	Irgc1	1.060	-1.124	0.017	
40						GO: 0001649 diferenciación de osteoblastos; GO: 0001958 osificación endocondral; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0007409 axonogenesis; GO: 0007411 guía de axón; GO: 0008283 proliferación celular; GO: 0030326 morfogénesis de miembros embrionarios; GO: 0030855 diferenciación de células epiteliales
45	Homeobox sin distal5	Dlx5	1.050	-1.140	0.008	
50						
55	Dominios 1 tipo RELT 2 FCH y dobles SH3	Rel2 Fchsd1	1.047	-1.088	0.041	GO: 0010811 regulación positiva de la adhesión célula-sustrato

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Transportador de magnesio de membrana 2	Mmgt2	1.047	1.171	0.025	GO: 000681 transporte; GO: 0006824 transporte de iones de cobalto; GO: 0006825 transporte de iones de cobre; GO: 0006828 transporte de iones de manganeso; GO: 0015674 transporte de catión inorgánico di-, trivalente; GO: 0015675 transporte de iones de níquel; GO: 0015693 transporte de iones de magnesio
25	Miembro de la familia STEAP 3	Steap3	1.046	1.177	0.004	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006826 transporte de iones de hierro; GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006917 inducción de apoptosis; GO: 0007049 ciclo celular; GO: 0009306 secreción de proteína; GO: 0055114 reducción de la oxidación
35	Sialidasa 2 (sialidasa citosólica)	Neu2	1.030	1.134	0.023	GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0010831 regulación positiva de la diferenciación de miotubo; GO: 0045471 respuesta al etanol; GO: 0045663 regulación positiva de la diferenciación de mioblastos
45	Asociada a espermatogénesis 6	Spata6	1.028	1.057	0.045	GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007283 espermatogénesis; GO: 0030154 diferenciación celular
50	Factor de crecimiento de fibroblastos 20	Fgf20	1.027	-1.096	0.044	GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0008543 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GO: 0016049 crecimiento celular; GO: diferenciación celular 0030154; GO: 0060113 diferenciación de células receptoras del oído interno

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Receptor colinérgico, nicotínico, alfa 9	Chrna9	1.022	-1.124	0.006	GO: 0006812 transporte de cationes; GO: 0006816 transporte de iones de calcio; GO: 0007204 elevación de la concentración de iones calcio citosólico; GO: 0007605 percepción sensorial del sonido; GO: 0042472 morfogénesis del oído interno; GO: 0050910 detección de estímulos mecánicos implicados en la percepción sensorial del sonido
25	Receptor del factor II de la coagulación (trombina)	F2r	1.005	1.345	0.007	GO: 0000186 activación de la actividad de MAPKK; GO: 0002248 reemplazo de tejido conectivo durante la respuesta inflamatoria; GO: 0006919 activación de la actividad caspasa; GO: 0006954 respuesta inflamatoria; GO: 000716 transducción de señal; GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007205 activación de la actividad de la proteína quinasa C por la vía de señalización de la proteína del receptor acoplado a la proteína G; GO: 0007260 fosforilación de la tirosina de la proteína STAT; GO: 0007262 translocación nuclear de la proteína STAT; GO: 0007529 establecimiento de especificidad sináptica en la unión neuromuscular
50	Canal de potasio, subfamilia K, miembro 1	Kcnk1	1.004	1.241	0.015	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006813 transporte de iones de potasio; GO: 0035094 respuesta a la nicotina
55	Ameloblastina	Ambn	-1.000	-1.046	0.025	
60	Molécula de adhesión con dominio similar a Ig 3	Amigo3	-1.023	1.147	0.022	GO: 0007155 adhesión celular; GO: 0007157 adhesión célula-célula heterófila; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	Repetición de anquirinas y que contiene caja SOCS 6	Asb6	-1.028	-1.072	0.015	
10	ATPasa, transportador de H, subunidad B2 lisosómica V1	Atp6v1b2	-1.039	1.046	0.011	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0007035 acidificación vacuolar; GO: 0015986 Transporte de protones acoplado a síntesis de ATP GO: 0015992 transporte de protones; GO: 0030641 regulación del pH celular; GO: 0046034 proceso metabólico de ATP
15	Leucemia mieloide/linfoides o de linaje mixto (homólogo de tritórax, Drosophila); trasladado a, 10	Mllt10	-1.041	-1.001	0.023	GO: 0008150 proceso biológico
20	Fosforilasa quinasa, beta	Phkb	-1.042	1.078	0.009	GO: 0005976 proceso metabólico de polisacáridos; GO: 0005977 proceso metabólico de glucógeno
25	Receptor olfativo 1409	Olr1409	-1.059	-1.105	0.038	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
30	Que contiene dominio MIF4G	Mif4gd	-1.063	-1.109	0.002	GO: 0006417 regulación de la traducción; GO: 0016070 Proceso metabólico de ARN
35	Receptor olfativo 44	Olr44	-1.073	-1.122	0.039	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
40	Factor modificador de la sulfatasa 2	Sumf2	-1.077	-1.088	0.034	
45	dominio de repetición de WD45	Wdr45	-1.078	1.120	0.049	
50	Proteína de unión Syndecan	Sdcbp	-1.080	1.170	0.008	GO: 0007265 Transducción de señal de proteína Ras
55	homólogo de lipodistrofia congénita 2 Bernardinelli-Seip (humana)	Bscl2	-1.082	-1.006	0.047	GO: 0008150 proceso biológico
60	Miembro de la deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) 1	Dhrs1	-1.083	1.116	0.006	GO: 0055114 reducción de la oxidación

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Polimerasa (ADN dirigido), gamma	Polg	-1.089	-1.102	0.029	GO: 0006264 replicación de ADN mitocondrial; GO: 0006287 reparación de escisión de base, relleno de espacio; GO: 0007568 envejecimiento
15	Proteína O-fucosiltransferasa 1	Pofut1	-1.091	1.038	0.026	GO: 0001525 angiogénesis; GO: 0001756 somitogénesis; GO: 0005975 proceso metabólico de carbohidratos; GO: 0006004 proceso metabólico de fucosa; GO: 0006493 glicosilación O-ligada de aminoácidos de proteínas; GO: 0007219 vía de señalización Notch; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 000750 desarrollo del corazón; GO: 0008150 proceso biológico
20						GO: 0007286 desarrollo espermatida
25	Fibra densa externa de colas de esperma 2	Odf2	-1.098	-1.005	0.044	GO: 000166 respuesta a la hipoxia; GO: 0016226 ensamblaje de grupo de hierro y azufre; GO: 0032364 homeostasis de oxígeno; GO: 0045449 regulación de la transcripción
30	tipo factor de reconocimiento de prelamina A nuclear	Narfl	-1.099	-1.006	0.017	GO: 0001504 captación de neurotransmisores; GO: 0006837 transporte de serotonina; GO: 0007626 comportamiento locomotor; GO: 0009636 respuesta a la toxina; GO: 0015844 transporte de monoamina; GO: 0021794 desarrollo de tálamo; GO: 0051610 captación de serotonina
35	Familia de portadores de soluto 6 (transportador de neurotransmisores, serotonina), miembro 4	Slc6a4	-1.105	-1.065	0.038	GO: 0006629 proceso metabólico de lípidos; GO: 0006631 proceso metabólico de ácidos grasos; GO: 0006635 beta-oxidación de ácidos grasos; GO: 0033540 beta-oxidación de ácidos grasos usando acil-CoA oxidasa; GO: 0055114 reducción de la oxidación
40	Acil-Coenzima A oxidasa 3, pristanolo	Acox3	-1.106	-1.081	0.001	

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	miembro de la familia Shroom 2	Shroom2	-1.115	1.191	0.035	GO: 0000902 morfogénesis celular; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0016477 migración celular; GO: 0030835 regulación negativa de la despolimerización del filamento de actina; GO: 0032438 organización de melanosomas; GO: 0045217 mantenimiento de unión célula-célula; GO: 0051017 conjunto de haz de filamentos de actina
20	Gen similar al ADNc de RIKEN A730011L01	LOC498029	-1.115	-1.077	0.023	GO: 0006281 Reparación de ADN
25	Neuropéptido receptor de FF 1	Npffrl	-1.117	-1.111	0.024	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G
30	tipo Kelch 36 (Drosophila)	K1h136	-1.119	-1.021	0.014	
35	Biosíntesis de anclaje de fosfatidilinositol glicano, clase S	Pigs	-1.128	1.007	0.033	GO: 0006506 proceso biosintético de anclaje GPI; GO: 0016255 archivo adjunto de anclaje GPI a proteína
40	dominio 1de PDZ y LIM	Pdliml	-1.131	1.111	0.049	GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0045449 regulación de la transcripción
	Glicoproteína alfa-1-B	Albg	-1.132	-1.048	0.005	
	Dominio 7 de repetición de WD	Wdr7	-1.133	-1.041	0.017	
45	manosa beta1, 2-N-acetilglucosaminiltransferas a ligada a proteína O	Pomgnt1	-1.135	-1.056	0.012	GO: 0006487 glicosilación N-ligada a aminoácidos de proteínas; GO: 0006493 glicosilación O-ligada a aminoácidos de proteínas GO: 0008150 proceso biológico
50	Factor de crecimiento fibroblástico 11	Fgf11	-1.135	-1.162	0.016	
55	Polipéptido de caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 24	Ddx24	-1.139	1.006	0.027	
	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea H1	Hnrph1	-1.143	1.100	0.040	GO: 0006396 Procesamiento de ARN
60	Que contiene dominio 2 de BTB relacionado con Rho	Rhobtb2	-1.145	-1.024	0.013	GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Proteína de dedo anular 135	Rnf135	-1.147	-1.045	0.013	GO: 0006270 iniciación de replicación de ADN dependiente de ADN; GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0047497 transporte mitocondrial a lo largo de microtúbulos
15	Quinasa relacionada con Vaccinia 3	Vrk3	-1.150	1.011	0.046	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0032516 regulación positiva de la actividad fosfoproteína fosfatasa; GO: 0070373 regulación negativa de cascada ERK1 y ERK2
20	Factor de citoquina tipo cardiotrofina 1	Clcf1	-1.150	-1.144	0.029	GO: 0007166 vía de señalización ligada al receptor de la superficie celular; GO: 0007259 cascada de JAK-STAT; GO: 0030183 diferenciación de células B
25	Tumor de próstata sobreexpresado 1	Ptovl	-1.154	-1.014	0.050	GO: 0045449 regulación de la transcripción
30	Proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos 1	Map3k1	-1.158	-1.106	0.008	GO: 0000165 cascada de MAPKKK; GO: 0000186 activación de la actividad de MAPKK; GO: 0000209 poliubiquitinación de proteínas; GO: 0006468 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006970 respuesta al estrés osmótico; GO: 0007179 vía de señalización del receptor beta del factor de crecimiento transformante; GO: 0007249 cascada de I-kappaB quinasa/NF-kappaB; GO: 0007254 cascada de JNK; GO: 0007256 activación de la actividad de JNKK; GO: 0007257 activación de la actividad de JUN cinasa
35	Proteína del retículo endoplasmático de la homeostasis del calcio similar a la proteína 1700030K09Rik	Cherp RGD131 1847	-1.160	-1.040	0.018	GO: 0006396 procesamiento de ARN; GO: 0006874 homeostasis del ion de calcio celular; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
	Miembro de la familia de receptores de progestina y adipoQ III	Paqr3	-1.161	-1.063	0.016	
10	Gen 2 de la región candidata supresora tumoral de glioma	Gltscr2	-1.162	-1.123	0.012	
15	Proteína de unión a Poli(rC) 2	Pcbp2	-1.162	-1.015	0.014	GO: 0008380 empalme de ARN
20	Complejo THO 5	Thoc5	-1.163	-1.025	0.036	GO: 0006397 procesamiento de ARNm; GO: 0006406 exportación de ARNm del núcleo; GO: 000681 transporte; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0008380 Empalme de ARN; GO: 0030154 diferenciación celular; GO: 0045650 regulación negativa de la diferenciación de macrófagos; GO: 0046784 exportación de ARNm viral sin intrón del núcleo del huésped; GO: 005102 transporte de ARNm
25						
30	Proteína de unión a glicina, glutamato y tienilciclohexilpiperidina	LOC246295	-1.165	1.035	0.045	
35	Familia con similitud de secuencia 113, miembro A	Fam113a	-1.171	1.022	0.049	
40	Proteína que interactúa con la repetición rica en leucina (en FLII) 1	Lrrfip1	-1.175	1.000	0.048	GO: 0045449 regulación de la transcripción
45	AlkB, homólogo de reparación de alquilación 3 (E. coli)	Alkbh3	-1.177	-1.138	0.001	GO: 0006281 Reparación de ADN; GO: 0055114 reducción de la oxidación
	Precursor de unión a proteínas amiloide beta (A4), familia B, miembro 3	Apbb3	-1.181	1.016	0.018	

50

55

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2B (p15, inhibe CDK4)	Cdkn2b	-1.185	-1.104	0.017	GO: 0000079 regulación de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ciclina; GO: 0000086 G2/M transición del ciclo celular mitótico; GO: 0007050 detención del ciclo celular; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0014070 respuesta a la sustancia cíclica orgánica; GO: 0030219 diferenciación de megacariocitos; GO: 0030511 regulación positiva de la vía de señalización del receptor beta del factor de crecimiento transformante; GO: 0030858 regulación positiva de la diferenciación de células epiteliales; GO: 0031575 punto de control de transición G1/S; GO: 0031668 respuesta celular al estímulo extracelular					
15						Proteína asociada a CD2	Cd2ap	-1.189	-1.089	0.039	GO: 0016337 adhesión célula-célula; GO: 0016477 migración celular; GO: 0043161 proceso catabólico de proteínas dependiente de ubiquitina proteasomal; GO: 0048259 // regulación de la endocitosis mediada por receptor
20											Polipéptido beta 1, transportador de ATPasa, Na +/K +
25						Proteína de dedo anular 114	Rnf114	-1.193	1.005	0.050	
30											
35											
40											
45											
50											
55											
60											

65

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Tipo Inositol polifosfato fosfatasa 1	Inpp1	-1.198	-1.022	0.046	GO: 0006006 proceso metabólico de la glucosa; GO: 0007420 desarrollo del cerebro; GO: 0008156 regulación negativa de la replicación del ADN; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0009791 desarrollo post embrionario; GO: 0010629 regulación negativa de la expresión génica; GO: 0010642 regulación negativa de la ruta de señalización del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; GO: 0010977 regulación negativa del desarrollo de proyección neuronal; GO: 0032868 respuesta al estímulo de insulina; GO: 0032957 proceso metabólico de trifosfato de inositol					
15						TAO quinasa 2	Taok2	-1.200	-1.058	0.010	GO: 0000186 activación de la actividad de MAPKK; GO: 0006468 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0008360 regulación de la forma de la celda; GO: 0030036 organización del citoesqueleto de actina; GO: 0046330 regulación positiva de la cascada de JNK; GO: 0048041 conjunto de adhesión focal; GO: 0000186 activación de la actividad de MAPKK
20											Dinamina 2
25											
30											
35											
40											
45											
50											
55											
60											

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Subunidad beta 3, del canal de calcio, dependiente del voltaje	Cacnb3	-1.200	1.009	0.029	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006816 transporte de iones de calcio; GO: 0050852 vía de señalización del receptor de células T
15	Marco de lectura abierto 172 similar al cromosoma 1	RGD1303271	-1.201	-1.049	0.048	
20	Homeobox 2 de leucemia pre-células B	Pbx2	-1.202	-1.007	0.019	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0009954 formación de patrón proximal/distal; GO: 0030326 morfogénesis de miembros embrionarios; GO: 0045944 regulación positiva de la transcripción del promotor de la ARN polimerasa II
25	proteína de unión beta 3 Tipo SCY1 1 (S. cerevisiae) [del factor de crecimiento transformante latente	Scyl1 Ltpb3	-1.204	1.032	0.034	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006890 transporte mediado por vesículas retrógrado, Golgi a ER; GO: 0016192 transporte mediado por vesículas
30	Receptor olfativo 1765	Olr1765	-1.206	-1.436	0.003	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 005091 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
35	Contiene motivo inhibidor de BAX de transmembrana 6	Tmbim6	-1.209	-1.048	0.006	GO: 0007283 espermatogénesis; GO: 0030324 desarrollo pulmonar; GO: 0043066 regulación negativa de la apoptosis
40	Familia transportadora de aniones orgánicos portadora de soluto, miembro 2b1	Slco2bl	-1.210	1.027	0.030	GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 000681 transporte iónico; GO: 0015721 transporte de ácido biliar y sal biliar; GO: 0071718 transporte de icosanoides independiente de sodio
45	Receptor 8c asociado a aminas de traza	Taar8c	-1.210	1.130	0.011	GO: 0007165 transducción de señal; GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G
50	Proteína transmembrana, asociada a adipocitos 1	Tpra1	-1.211	-1.019	0.033	

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
	Gen de región crítica del síndrome de DiGeorge 2	Dgcr2	-1.211	-1.046	0.036	GO: 0042493 respuesta al fármaco
10	Caseína cinasa 1, delta (familia de portadores de soluto 16, miembro 3 (transportador de ácido monocarboxílico 4))	Csnk1d Slc16a3	-1.211	-1.042	0.021	GO: 0000278 ciclo celular mitótico; GO: 0006468 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0032436 regulación positiva del proceso catabólico de proteína dependiente de ubiquitina
15						proteasomal; GO: 0032922 regulación circadiana de la expresión génica; GO: 0042752 regulación del ritmo circadiano; GO: 0006090 proceso metabólico de piruvato; GO: 0015711 transporte de aniones orgánicos; GO: 005508 transporte transmembrana
20	Factor de unión del supercóntigo B	Safb	-1.219	-1.003	0.016	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente del ADN; GO: 0030520 vía de señalización del receptor de estrógenos; GO: 0040007 crecimiento; GO: 0042445 proceso metabólico de la hormona; GO: 0050684 regulación del procesamiento de ARNm
25						GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006979 respuesta al estrés oxidativo; GO: 0007243 cascada de proteína quinasa intracelular; GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: diferenciación celular 0030154; GO: 0045197 establecimiento o mantenimiento de la polaridad apical/basal de células epiteliales
30	MAP/quinasa reguladora de afinidad de microtúbulos 2	Mark2	-1.219	-1.025	0.044	
35						
40	Tipo Era (proteína G) 1 (E. coli)	Eral1	-1.219	1.006	0.040	

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	RT1 clase I, locus CE12 RT1 clase I, locus1 RT1 clase I, locus CE14	RT1-CE12 RT1- CE14	-1.220	-1.156	0.002	GO: 0002474 procesamiento de antígeno y presentación de antígeno peptídico a través de MHC clase I; GO: 0006955 respuesta inmune; GO: 0019882 procesamiento y presentación del antígeno
15	Incorporador de serina 3	Serinc3	-1.220	1.055	0.021	GO: 0006658 proceso metabólico de la fosfatidilserina; GO: 0006665 proceso metabólico de esfingolípidos; GO: 0006917 inducción de apoptosis; GO: 0015825 Transporte de L- serina; GO: 0051347 regulación positiva de la actividad transferasa
30	Candidato de susceptibilidad al cáncer 3	Casc3	-1.225	-1.024	0.048	GO: 0000184 proceso catabólico de ARNm transcrito nuclearmente, desintegración mediada por sin sentido; GO: 0006397 procesamiento de ARNm; GO: 0006417 regulación de la traducción; GO: 000681 transporte; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0008298 localización de ARNm intracelular; GO: 0008380 Empalme de ARN; GO: 005102 transporte de ARNm
45	proteína que interactúa con DAB2	Dab2ip	-1.233	-1.016	0.038	GO: 000716 transducción de señal; GO: 0051056 regulación de la transducción de señal mediada por GTPasa pequeña
50	Gamma-glutamil transferasa 6	Ggt6	-1.233	-1.024	0.018	GO: 0006750 proceso de biosíntesis de glutatión

55

60

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Ácido graso desaturasa 1	Fads1	-1.233	-1.192	0.021	GO: 0006636 proceso biosintético de ácidos grasos insaturados; GO: 0006810 transporte; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007568 envejecimiento; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0009267 respuesta celular a la inanición; GO: 0009744 respuesta al estímulo de sacarosa; GO: 0010033 respuesta a la sustancia orgánica; GO: 0014070 respuesta a la sustancia cíclica orgánica; GO: 0019369 proceso metabólico del ácido araquidónico
30	proteína tirosina quinasa de 2 beta PTK2B	Ptk2b	-1.233	-1.101	0.009	GO: 0000165 cascada de MAPKKK; GO: 0000302 respuesta a especies reactivas de oxígeno; GO: 0001525 angiogénesis; GO: 0001556 maduración de oocitos; GO: 000166 respuesta a la hipoxia; GO: 0006468 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006800 proceso metabólico de oxígeno y especies reactivas a oxígeno; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0006970 respuesta al estrés osmótico; GO: 0007015 organización de filamentos de actina
50	Homólogo de RAD23 A (S. cerevisiae)	Rad23a	-1.234	-1.089	0.008	GO: 0006289 reparación por escisión de nucleótidos; GO: 0006974 respuesta al estímulo de daño en el ADN; GO: 0043161 proceso catabólico de proteínas dependiente de ubiquitina proteasomal
60	Inhibidor de la disociación de GDP 1	Gdi1	-1.235	-1.013	0.025	GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0043087 regulación de la actividad GTPasa

65

(continuación)

	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
5	Familia de portadores de soluto 15, miembro 4	Slc15a4	-1.237	-1.100	0.029	GO: 0006857 transporte de oligopéptido; GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0015817 transporte de histidina
10	Contiene el dominio de unión anticodón de DALR 3	Dalrd3	-1.242	1.008	0.026	GO: 0006420 aminoacilación de arginil-ARNt
15						GO: 0007275 desarrollo organismal multicelular; GO: 0007605 percepción sensorial del sonido; GO: 0010800 regulación positiva de la fosforilación de peptidil-treonina; GO: 0016055 vía de señalización del receptor Wnt; GO: 0030163 proceso catabólico de proteínas; GO: 0030178 regulación negativa de la vía de señalización del receptor Wnt; GO: 0031398 regulación positiva de la ubiquitinación de proteínas; GO: 0033138 regulación positiva de la fosforilación de peptidil-serina; GO: 0046330 regulación positiva de la cascada de JNK; GO: 0060070 vía de señalización del receptor Wnt a través de beta-catenina
20	Axina 1	Axin1	-1.244	-1.077	0.006	
25						
30	homólogo relacionado con la autofagia de ATG7 7 (S. cerevisiae)	Atg7	-1.247	-1.107	0.010	GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 0006497 lipidación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006520 proceso metabólico de aminoácidos celulares; GO: 0006914 autofagia; GO: 0006996 organización de orgánulos; GO: 0007628 comportamiento del caminar de adultos; GO: 000815 proceso metabólico; GO: 0009791 desarrollo post embrionario; GO: 0015031 transporte de proteínas; GO: 0016044 organización de la membrana celular
35						
40	Factor de transcripción general III	Gtf2i	-1.247	1.033	0.046	GO: 0009790 desarrollo embrionario; GO: 0051481 reducción de la concentración de iones calcio citosólico
45						
50						
55						
60						
65						

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Biosíntesis de anclaje de fosfatidilinositol glicano, clase V	Pigv	-1.253	1.010	0.005	GO: 0006506 proceso biosintético de anclaje GPI; GO: 0016254 premontaje de anclaje GPI en membrana ER
15	Homólogo A de faringe anterior defectuosa 1 (C. elegans)	Aphla	-1.255	-1.029	0.046	GO: 0001656 desarrollo de metanefros; GO: 0006509 proteína de membrana ectodominio
20						proteólisis; GO: 0006915 apoptosis; GO: 0007220 procesamiento del receptor Notch; GO: 0008624 inducción de apoptosis por señales extracelulares; GO: 0016485 procesamiento de proteína; GO: 0031293 proteólisis de dominio intracelular de proteína de membrana; GO: 0042987 proceso catabólico de proteína precursora de amiloide; GO: 0043085 regulación positiva de la actividad catalítica
25	Receptor purinérgico P2X, canal iónico controlado por ligando 4	P2rx4	-1.260	-1.135	0.017	GO: 0002028 regulación del transporte de iones de sodio; GO: 0006809 proceso biosintético de óxido nítrico; GO: 000681 transporte; GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006816 transporte de iones de calcio; GO: 000716 transducción de señal; GO: 0008217 regulación de la presión arterial; GO: 0010524 regulación positiva del transporte de iones de calcio en el citosol; GO: 0010614 regulación negativa de la hipertrofia del músculo cardíaco; GO: 0019228 regulación del potencial de acción en neuronas
30						GO: 0006886 transporte de proteína intracelular; GO: 0006897 endocitosis; GO: 0015031 transporte de proteínas
35	Proteína de membrana portadora secretora 2	Scamp2	-1.262	1.071	0.018	GO: 0006886 transporte de proteína intracelular; GO: 0006897 endocitosis; GO: 0015031 transporte de proteínas
40						
45						
50						
55						

60

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Tipo Bcl2 1	Bcl211	-1.264	-1.205	0.024	GO: 0001541 desarrollo de folículos ováricos; GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0001701 desarrollo embrionario en el útero; GO: 0001836 liberación de citocromo c de las mitocondrias; GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006916 anti-apoptosis; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0006979 respuesta al estrés oxidativo; GO: 0007281 desarrollo de células germinales; GO: 0007283 espermatogénesis
25	Receptor olfativo 1614	Olr1614	-1.267	-1.411	0.004	GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 005091 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
30	Tipo LUC7 (S. cerevisiae)	Luc71	-1.270	1.061	0.043	
35	Proteína asociada a telomerasa 1	Tep1	-1.271	-1.012	0.016	GO: 0000722 mantenimiento del telómero mediante recombinación; GO: 0000722 mantenimiento del telómero mediante recombinación; GO: 0007004 mantenimiento del telómero mediante telomerasa
45	Serina/treonina quinasa 39, homólogo de STE20/SPS1 (levadura)	Stk39	-1.272	-1.061	0.030	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0043268 regulación positiva del transporte de iones de potasio

50

55

60

65

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Proteína de unión a CREB	Crebbp	-1.272	-1.102	0.002	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0008283 proliferación celular; GO: 0016573 acetilación de histonas; GO: 0018076 acetilación de peptidil-lisina N-terminal; GO: 0030718 mantenimiento de células madre de línea germinal; GO: 0033261 regulación de la fase S; GO: 0045449 regulación de la transcripción; GO: 0045893 regulación positiva de la transcripción, dependiente del ADN; GO: 0045941 regulación positiva de la transcripción; GO: 0045944 regulación positiva de la transcripción del promotor de la ARN polimerasa II
15						
20						
25						
30						
35	Serina/treonina quinasa 40	Stk40	-1.272	-1.073	0.016	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas
40	Proteína quinasa N1	Pkn1	-1.274	-1.095	0.035	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006972 respuesta hiperosmótica; GO: transducción de señal 000716
45	Ligasa III, ADN, dependiente de ATP	Lig3	-1.276	-1.089	0.035	GO: 0006260 replicación de ADN; GO: 0006281 reparación de ADN; GO: 0006310 recombinación de ADN; GO: 0033151 recombinación de V(D)J
50	Unión post-GPI a las proteínas 2	Pgap2	-1.277	1.012	0.026	GO: 0006916 anti-apoptosis; GO: 0006974 respuesta al estímulo de daño en el ADN; GO: 0042770 Respuesta al daño del ADN, transducción de señales

55

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Glucagón	Gcg	-1.280	-1.140	0.021	GO: 0006109 regulación del proceso metabólico de carbohidratos; GO: 000718 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0007188 señalización de proteína G, acoplada a un segundo mensajero de nucleótido cAMP; GO: 0009755 vía de señalización mediada por hormonas; GO: 0019216 regulación del proceso metabólico de los lípidos; GO: 0019538 proceso metabólico de la proteína; GO: 0032099 regulación negativa del apetito; GO: 0050796 regulación de la secreción de insulina
30	Efactor pequeño de CDC42 1	Cdc42se1	-1.280	-1.105	0.010	GO: 0006909 fagocitosis; GO: 0008360 regulación de la forma de la celda
35	Familia de portadores de soluto 25 (portador mitocondrial, portador de fosfato), miembro 3	Slc25a3	-1.282	1.010	0.025	GO: 0055085 transporte transmembrana
40	Proteína asociada a ubiquitina 1	Ubapl	-1.284	-1.090	0.006	
45	ATP citrato liasa	Acly	-1.292	-1.138	0.025	GO: 0006084 ensayo de procesamiento metabólico de acetil-CoA; GO: 0006085 proceso biosintético de acetil-CoA; GO: 0006101 proceso metabólico del citrato; GO: 0006629 proceso metabólico de lípidos; GO: 0006633 proceso biosintético de ácidos grasos; GO: 000815 proceso metabólico; GO: 0044262 proceso metabólico de carbohidratos celulares
60	Canal de potasio, subfamilia K, miembro 6 Homólogo de proteína asociada a espliceosoma CWC15 (S. cerevisiae) familia con similitud de secuencia 35, miembro A	Kcnk6 Cwc15 Fam35a	-1.294	1.142	0.019	GO: 000681 transporte iónico; GO: 0006813 transporte de iones de potasio; GO: 0000398 corte y empalme de ARNm nuclear, a través de espliceosoma; GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0008380 empalme de ARN

(continuación)

5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	Veces de Cambio		valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
			DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control		
10	Inositol (myo) -1 (o 4) - monofosfatasa 2	Impa2	-1.294	-1.024	0.018	GO: 0008150 proceso biológico; GO: 0046855 desfosforilación de fosfato de inositol
	Proteína de transmembrana 171	Tmem171	-1.296	1.129	0.022	
15	Dedo de zinc, que contiene tipo DHHC 23	Zdhhc23	-1.301	-1.025	0.002	
20	Una proteína de anclaje de quinasa (PRKA) 1	Akap1	-1.301	1.061	0.022	GO: 0010614 regulación negativa de la hipertrofia del músculo cardíaco; GO: 0010738 regulación de la cascada de señalización de proteína quinasa A; GO: 0032869 respuesta celular al estímulo de insulina; GO: 0035308 regulación negativa de la desfosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0051534 regulación negativa de la importación de proteína NFAT en el núcleo; GO: 0070887 respuesta celular al estímulo químico
25						
30						
35	Homólogo a Shisa 5 (Xenopus laevis)	Shisa5	-1.302	1.022	0.010	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0006917 inducción de apoptosis; GO: 0043123 regulación positiva de quinasa I-kappaB
40	Fosfatasa de ácido fosfático tipo 2c	Ppap2c	-1.306	-1.145	0.048	
45	Factor de exportación de ARN nuclear 1	Nxfl	-1.307	1.174	0.026	GO: 0006405 exportación de ARN desde el núcleo; GO: 0006406 exportación de ARNm del núcleo; GO: 000681 transporte; GO: 0016973 exportación de poli(A)+ARNm del núcleo; GO: 005102 transporte de ARNm
50						
55	serina/treonina quinasa activada por Fas	Fastk	-1.308	-1.082	0.001	GO: 0006915 apoptosis
	Proteína de dedo anular 160	Rnf160	-1.317	1.091	0.042	
	PCTAIRE proteína quinasa 1	Pctkl	-1.318	-1.126	0.029	GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas
60	Homólogo de Prickle 3 (Drosophila)	Prickle3	-1.326	-1.096	0.042	

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), miembro 3	Slc9a3	-1.333	1.233	0.025	GO: 0002028 regulación del transporte de iones de sodio; GO: 0006812 transporte de cationes; GO: 000681 transporte de iones de sodio; GO: 0006885 regulación del pH; GO: 0006898 endocitosis mediada por receptor; GO: 0007623 ritmo circadiano; GO: 0051384 respuesta al estímulo de glucocorticoides; GO: 005508 transporte transmembrana
20	CDP-diacilglicerol sintasa 1	Cds1	-1.339	-1.064	0.014	GO: 0008654 proceso biosintético de fosfolípidos
25	Contiene repetición de trinucleótidos 6B	Tnrc6b	-1.342	-1.089	0.040	
30	Citocromo P450, familia 2, subfamilia d, polipéptido 4	Cyp2d4 Cyp2d5	-1.347	-1.127	0.001	GO: 0008202 proceso metabólico esteroide; GO: 0009804 proceso metabólico de la cumarina; GO: 0009820 proceso metabólico alcaloide; GO: 0009822 proceso catabólico alcaloide; GO: 0009892 regulación negativa del proceso metabólico; GO: 0010033 respuesta a sustancia orgánica; GO: 0016098 proceso metabólico monoterpeneoide; GO: 0017144 proceso metabólico del fármaco; GO: 0019369 proceso metabólico del ácido araquidónico; GO: 0033076 proceso metabólico del alcaloide isoquinolina
35	citocromo P450, familia 2, subfamilia d, polipéptido 5					
40	Proteína hipotética MGC: 72616	RGD735175	-1.347	-1.059	0.021	
45	Familia básica hélice-giro-hélice, miembro e40	Bhlhe40	-1.347	-1.158	0.022	GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0007623 ritmo circadiano; GO: 0009416 respuesta al estímulo de luz; GO: 0009649 arrastre del reloj circadiano; GO: 0045892 regulación negativa de la transcripción, dependiente del ADN; GO: 0048168 regulación de la plasticidad sináptica neuronal
50						
55						
60						
65						

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Fosfatidilinositol 4-quinasa, catalítico, alfa	Pi4ka	-1.348	-1.089	0.009	GO: 0046854 fosforilación de fosfoinositida;GO: 0048015 señalización mediada por fosfoinositido
	Similar a la proteína 2310044H10Rik	MGC93975	-1.351	-1.168	0.001	
15	CDP-diacilglicerol sintasa (fosfatidato citidiltransferasa) 2	Cds2	-1.354	1.015	0.031	GO: 0008654 proceso biosintético de fosfolípidos
	Tipo prolil endopeptidasa	Prep1	-1.354	1.006	0.045	GO: proteólisis 0006508
20	Gen 1 de translocación de células B, antiproliferativo	Btgl	-1.360	-1.130	0.043	GO: 0006479 metilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0006979 respuesta al estrés oxidativo; GO: 0007283 espermatogénesis;GO: 0007286 desarrollo espermatida; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0042981 regulación de la apoptosis; GO: 0043434 respuesta al estímulo de la hormona peptídica; GO: 0045603 regulación positiva de la diferenciación de células endoteliales;GO: 0045663 regulación positiva de la diferenciación de mioblastos; GO: 0045766 regulación positiva de la angiogénesis
25						
30						
35						
40	Claudina 3	Cldn3	-1.373	-1.030	0.031	GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0016338 adhesión célula-célula independiente del calcio
45	Serina/treonina quinasa 38	Stk38	-1.375	-1.058	0.006	GO: 0006464 proceso de modificación de proteínas; GO: 000646 fosforilación de aminoácidos de proteínas; GO: 0007243 cascada de proteína quinasa intracelular;GO: 0008150 proceso biológico
50						
55	Tipo mucin y cadherina	Mucdhl	-1.375	-1.064	0.009	GO: adhesión celular 0007155
	Interactor del receptor de hormona tiroidea 10	Trip10	-1.377	-1.103	0.011	GO: 0006897 endocitosis; GO: 0042538 respuesta de salinidad hiperosmótica
60	Familia de portador de solutos 44, miembro 1	Slc44a1	-1.381	-1.043	0.010	GO: 0015871 transporte de colina

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Mitofusina 2	Mfn2	-1.382	-1.103	0.034	GO: 0001825 formación de blastocistos; GO: 0006626 proteína dirigida a la mitocondria;GO: 0007006 organización de membrana mitocondrial; GO: 000705 detención del ciclo celular; GO: 0008053 fusión mitocondrial;GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0046580 regulación negativa de la transducción de señal de proteína Ras; GO: 0048593 morfogénesis ocular tipo cámara; GO: 0048662 regulación negativa de la proliferación de células del músculo liso;GO: 0051646 localización de mitocondrias
15						GO: 0016055 vía de señalización del receptor Wnt; GO: 0030643 homeostasis de iones de fosfato celular
20	Familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), miembro 3 regulador 1	Slc9a3r1	-1.388	-1.041	0.037	GO: 0016055 vía de señalización del receptor Wnt; GO: 0030643 homeostasis de iones de fosfato celular
25	Cassette de unión a ATP, subfamilia B (MDR/TAP), miembro 6	Abcb6	-1.390	1.002	0.008	GO: 0006810 transporte; GO: 0055085 transporte transmembrana
30	Asociada a espermatogénesis 2	Spata2	-1.390	-1.165	0.039	
35	Esfingomielina sintasa 2	Sgms2	-1.398	-1.072	0.022	GO: 0006629 proceso metabólico de lípidos;GO: 0006665 proceso metabólico de esfingolípidos; GO: 0006686 proceso biosintético de esfingomielina
40						GO: 0006915 apoptosis; GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0019725 homeostasis celular;GO: 0047497 transporte mitocondrial a lo largo de microtúbulos
45	Familia de genes homologos a Ras, miembro T2	Rhot2	-1.404	1.018	0.049	GO: 0006915 apoptosis; GO: 0007264 transducción de señal mediada por GTPasa pequeña; GO: 0019725 homeostasis celular;GO: 0047497 transporte mitocondrial a lo largo de microtúbulos
50						
55						

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Homólogo 2 de oncogén viral de leucemia eritroblástica V-erb-b2, homólogo de oncogén derivado de neuro/glioblastoma (aviar)	ErbB2	-1.417	-1.065	0.047	GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 0007165 transducción de señal; GO: 0007166 vía de señalización unida al receptor de la superficie celular; GO: 0007169 vía de señalización de la proteína tirosina quinasa del receptor de transmembrana; GO: 0007399 desarrollo del sistema nervioso; GO: 0007417 desarrollo del sistema nervioso central; GO: 0007422 desarrollo del sistema nervioso periférico; GO: 0007507 desarrollo del corazón; GO: 0007519 desarrollo de tejido muscular esquelético; GO: 0007528 desarrollo de unión neuromuscular
20	Contiene repetición FG-GAP de integrina alfa	Itfg3	-1.420	-1.003	0.039	
35	Endotelina 2	Edn2	-1.424	-1.091	0.001	GO: 0001516 proceso biosintético de prostaglandinas; GO: 0001543 ruptura del folículo ovárico; GO: 0002690 regulación positiva de la quimiotaxis de leucocitos; GO: 0003100 regulación de la presión arterial sistémica por endotelina; GO: 0007204 elevación de la concentración de iones de calcio citosólico; GO: 0007205 activación de la actividad de la proteína quinasa C por la vía de señalización de la proteína del receptor acoplado a la proteína G; GO: 0008217 regulación de la presión arterial; GO: 0008284 regulación positiva de la proliferación celular; GO: 0010460 regulación positiva de la frecuencia cardíaca; GO: 0014824 músculo liso de arterias
50	Proteína de dedo anular 10	Rnfl10	-1.440	-1.069	0.013	GO: 0008150 proceso biológico; GO: 004591 regulación positiva de la transcripción

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10						GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0006000 proceso metabólico de la fructosa; GO: 0006096 glucólisis; GO: 0006754 proceso biosintético de ATP; GO: 0006941 contracción del músculo estriado; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0008360 regulación de la forma de la celda; GO: 0009408 respuesta al calor; GO: 0030388 proceso metabólico de fructosa 1,6-bisfosfato; GO: 0032496 respuesta a lipopolisacárido
15	Aldolasa A, fructosa-bisfosfato	Aldoa	-1.442	1.024	0.016	
20						
25						GO: 0006171 proceso biosintético de cAMP; GO: 0007193 inhibición de la actividad de adenilato ciclasa por la vía de señalización de proteína G; GO: 0009755 vía de señalización mediada por hormonas; GO: 0034199 activación de la actividad proteína quinasa A
30	Adenilato ciclasa 6	Adcy6	-1.442	-1.031	0.036	
35						
40	UDP-glucosa ceramida glucosiltransferasa	Ugcg	-1.443	-1.257	0.001	GO: 0006665 proceso metabólico de esfingolípidos; GO: 0008610 proceso biosintético de lípidos
45	Subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 2	Nr3c2	-1.447	-1.092	0.009	GO: 0006883 homeostasis de ion celular de sodio; GO: 0007588 excreción; GO: 0031959 vía de señalización del receptor mineralocorticoide; GO: 0042127 regulación de la proliferación celular
50						
55	Inositol polifosfato-5-fosfatasa J	Inpp5j	-1.455	-1.112	0.023	GO: 0010977 regulación negativa del desarrollo de proyección de neuronas; GO: 0031115 regulación negativa de la polimerización de microtúbulos; GO: 0033137 regulación negativa de la fosforilación de peptidil-serina
60	n-pac del factor nuclear tipo citoquina	N-pac	-1.456	-1.106	0.032	GO: 0006098 derivación de pentosa-fosfato; GO: 0055114 reducción de la oxidación

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Glutámico-oxaloacético transaminasa 2, mitocondrial (aspartato aminotransferasa 2)	Got2	-1.458	-1.135	0.017	GO: 0006103 proceso metabólico de 2-oxoglutarato; GO: 0006107 proceso metabólico de oxalacetato; GO: 0006520 proceso metabólico de aminoácidos celulares; GO: 0006531 proceso metabólico de aspartato; GO: 0006532 proceso biosintético de aspartato; GO: 0006533 proceso catabólico de aspartato; GO: 0006536 proceso metabólico del glutamato; GO: 0009058 proceso biosintético; GO: 0015908 transporte de ácidos grasos; GO: 0019550 proceso catabólico de glutamato a aspartato
15						GO: 0000122 regulación negativa de la transcripción del promotor de ARN polimerasa II; GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente del ADN
20	Interactor MAX 1	Mxi1	-1.466	-1.047	0.018	GO: 0015031 transporte de proteínas
25	Homólogos de clasificación de proteínas vacuolar 52 (S. cerevisiae)	Vps52	-1.478	-1.160	0.025	GO: 0001666 respuesta a la hipoxia; GO: 0002439 respuesta inflamatoria crónica a estímulo antigénico; GO: 0006730 proceso metabólico de monocarbono; GO: 0007584 respuesta a nutrientes; GO: 0008152 proceso metabólico; GO: 0019510 proceso catabólico de S-adenosilhomocisteína; GO: 0042745 ciclo circadiano de sueño/vigilia
30	Adenosilhomocisteinasa	Ahcy	-1.487	-1.135	0.008	GO: 0006508 proteólisis
35	Meprin 1 alfa	Mepla	-1.502	-1.200	0.037	

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Miosina IE	Myole	-1.516	-1.229	0.004	GO: 0001570 vasculogénesis; GO: 0001701 desarrollo embrionario en útero; GO: 0001822 desarrollo renal; GO: 0006807 proceso metabólico compuesto de nitrógeno; GO: 0030097 hemopoyesis; GO: 0035166 hemopoyesis post embrionaria; GO: 0048008 vía de señalización del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
25	Complejo de antígeno de linfocitos 6, locus E	Ly6e	-1.541	-1.316	0.001	GO: 0001701 desarrollo embrionario en utero; GO: 0030325 desarrollo de la glándula suprarrenal; GO: 0035265 crecimiento del órgano; GO: 0042415 proceso metabólico de la norepinefrina; GO: 0048242 secreción de epinefrina; GO: 0055010 morfogénesis del tejido muscular cardíaco ventricular
40	Familia de aldehídos deshidrogenasa 1, miembro A1	Aldhlal	-1.553	1.170	0.023	GO: 0001822 desarrollo renal; GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 0002072 morfogénesis de la copa óptica involucrada en el desarrollo del ojo tipo cámara; GO: 0006979 respuesta al estrés oxidativo; GO: 0007494 desarrollo midgut; GO: 0014070 respuesta a la sustancia cíclica orgánica; GO: 0032355 respuesta al estímulo estradiol; GO: 0032526 respuesta al ácido retinoico; GO: 0042493 respuesta al medicamento; GO: 0042572 metabolismo del retinol
55	Receptor olfativo 434	Olr434	-1.560	-1.382	0.000	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Receptor olfativo 1607	Olr1607	-1.578	-1.370	0.043	GO: 0007186 vía de señalización de proteína del receptor acoplado a proteína G; GO: 0050911 detección de estímulo químico involucrado en la percepción sensorial del olfato
15	Inhibidor de serina peptidasa, tipo Kunitz 1	Spint1	-1.611	-1.093	0.011	GO: 0001763 morfogénesis de una estructura de ramificación; GO: 0001892 desarrollo de placenta embrionaria; GO: 0030198 organización de matriz extracelular; GO: 0060670 ramificación implicada en la morfogénesis placentaria embrionaria; GO: 0060674 desarrollo de vasos sanguíneos de placenta
20						GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0042127 regulación de la proliferación celular; GO: 0048511 proceso rítmico
25	Sitio D de la proteína de unión al promotor de albúmina (albúmina caja D)	Dbp	-1.647	-1.918	0.000	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0042127 regulación de la proliferación celular; GO: 0048511 proceso rítmico
30	Familia de portadores de soluto 5 (transportador de vitamina dependiente de sodio), miembro 6	Slc5a6	-1.650	-1.222	0.021	GO: 0006811 transporte iónico; GO: 0006814 transporte de iones de sodio; GO: 0015878 transporte de biotina; GO: 0015887 transporte transmembrana de pantotenato; GO: 0055085 transporte transmembrana
35						GO: 0048015 señalización mediada por fosfoinosítido
40	Múltiples inositol polifosfato histidina fosfatasa 1	Minpp 1	-1.658	-1.225	0.010	GO: 0048015 señalización mediada por fosfoinosítido
45	Tsukushin	Tsku	-1.682	1.012	0.014	
50	Familia de portadores de soluto 26, miembro 3	Slc26a3	-1.724	-1.112	0.034	GO: 0006820 transporte de aniones; GO: 0008272 transporte de sulfato; GO: 0055085 transporte transmembrana

55

60

65

(continuación)

		Veces de Cambio									
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)					
10	Cistationasa (cistationina gamma-liasa)	Cth	-1.725	-1.172	0.046	GO: 0006520 proceso metabólico de aminoácidos celulares; GO: 0006749 proceso metabólico del glutatión; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: 0008652 proceso biosintético de aminoácidos celulares; GO: 0018272 enlace proteína-piridoxal-5-fosfato a través de peptidil-N6-piridoxal fosfato-L-lisina; GO: 0019344 proceso biosintético de cisteína; GO: 0019346 transulfuración // declaración de autor rastreable; GO: 0030308 regulación negativa del crecimiento celular; GO: 0050667 proceso metabólico de la homocisteína; GO: 0051289 homotetramerización de proteínas					
35						Proteína de mielina periférica 22	Pmp22	-1.955	-1.443	0.042	GO: ciclo celular 0007049; GO: 0007050 detención del ciclo celular; GO: 0008285 regulación negativa de la proliferación celular; GO: diferenciación celular 0030154; GO: 0032288 ensamblaje de mielina; GO: 0042552 mielinización
45											Hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 2
50											
55											
60											

65

(continuación)

		Veces de Cambio				
5	Descripción del gen	Símbolo del Gen	DSS frente a Control	DSS/HP frente a Control	valor p	proceso biológico GO (hasta los primeros 10)
10	Hidroxiesteroide (17-beta) deshidrogenasa 2	Hsd17b2	-2.530	-1.603	0.040	GO: 0006694 proceso biosintético de esteroides; GO: 0032526 respuesta a ácido retinoico; GO: 0055114
15	Subfamilia del receptor nuclear 1, grupo D, receptor alfa de hormonas tiroideas del miembro 1	Nr1d1 Thra	-2.844	-2.072	0.018	GO: 0006355 regulación de la transcripción, dependiente de ADN; GO: 0007623 ritmo circadiano; GO: 0001502 condensación de cartílago; GO: 0001503 osificación; GO: 0001822 desarrollo renal; GO: 0001889 desarrollo del hígado; GO: 0002155 regulación de la vía de señalización mediada por la hormona tiroidea; GO: 0006950 respuesta al estrés; GO: 0007420 desarrollo del cerebro; GO: 0007611 aprendizaje o memoria
20						25

Referencias

35 Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol.* 2004 Jan;5(1):104-12.

40 Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science.* 2003 Mar 28;299(5615):2074-6.

Wendler WM, Kremmer E, Forster R, Winnacker EL. Identification of pirin, a novel highly conserved nuclear protein. *J Biol Chem.* 1997 Mar 28;272(13):8482-9.

45 Berg, D.J., Davidson, N., Kuhn, R., Muller, W., Menon, S., Holland, G., Thompson-Snipes, L., Leach, M.W., Rennick, D. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4+ Th1-like responses (1996) *Journal of Clinical Investigation*, 98 (4), 1010-1020.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 50 <110> 4D Pharma Research Ltd
- <120> Polipéptido y modulación inmune
- 55 <130> P067638WO
- <150> GB 1423083.3
- <151> 2014-12-23
- 60 <160> 8
- <210> 1
- <211> 705
- <212> ADN
- 65 <213> Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482

ES 2 668 934 T3

<400> 1

```

5      atgaaaaaag taatcgacag agcttcatca agaggctatt ttaatcatgg ctggctcaaa 60
      acccaccaca cattcagttt tgctaactat tacaatccgg aaagaatcca ttccggagcc 120
      ttgcgagtgc tgaatgatga cagtgtagac ccgtcgatgg gatttgatac tcatccacat 180
      aaaaatatgg aagtaatttc cattccggtg aaaggggatc tgagacatgg cgacagtgta 240
      caaaatacga aaacgattac tcccgggtgat atccaagtga tgagtacggg cagtgggtatc 300
10     tatcatagtg agtataacga cagcaaggaa gaacaattgg aattcctgca aatatgggta 360
      ttccccgaa tcgagaatac gaaaccgaa tataacaatt tcgatatacg tccgctgctg 420
      aaaccgaacg agttatctct gttcatttca ccgaacggca agacaccggc ctccatcaaa 480
      caggatgcct ggttctctat gggagacttc gatacggaaa gaaccatcga atattgtatg 540
      catcaggaag gtaacggagc ttatctgttt gtgatagaag gagagatcag cgtggccgat 600
15     gaacatctgg ccaaactgga cggcatcgga atatgggata ccaaagctt ctctatccgt 660
      gctactaaag ggaccaaact tctggtaatg gaagtacca tgtaa 705

```

<210> 2

<211> 234

20 <212> PRT

<213> Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482

<400> 2

```

25     Met Lys Lys Val Ile Asp Arg Ala Ser Ser Arg Gly Tyr Phe Asn His
      1           5           10           15

      Gly Trp Leu Lys Thr His His Thr Phe Ser Phe Ala Asn Tyr Tyr Asn
30           20           25           30

      Pro Glu Arg Ile His Phe Gly Ala Leu Arg Val Leu Asn Asp Asp Ser
      35           40           45

      Val Asp Pro Ser Met Gly Phe Asp Thr His Pro His Lys Asn Met Glu
35           50           55           60

      Val Ile Ser Ile Pro Leu Lys Gly Tyr Leu Arg His Gly Asp Ser Val
40           65           70           75           80

      Gln Asn Thr Lys Thr Ile Thr Pro Gly Asp Ile Gln Val Met Ser Thr
      85           90           95

      Gly Ser Gly Ile Tyr His Ser Glu Tyr Asn Asp Ser Lys Glu Glu Gln
45           100          105          110

      Leu Glu Phe Leu Gln Ile Trp Val Phe Pro Arg Ile Glu Asn Thr Lys
      115          120          125

50     Pro Glu Tyr Asn Asn Phe Asp Ile Arg Pro Leu Leu Lys Pro Asn Glu

```

55

60

65

ES 2 668 934 T3

		130			135				140								
		Leu	Ser	Leu	Phe	Ile	Ser	Pro	Asn	Gly	Lys	Thr	Pro	Ala	Ser	Ile	Lys
5		145					150					155					160
		Gln	Asp	Ala	Trp	Phe	Ser	Met	Gly	Asp	Phe	Asp	Thr	Glu	Arg	Thr	Ile
						165					170					175	
10		Glu	Tyr	Cys	Met	His	Gln	Glu	Gly	Asn	Gly	Ala	Tyr	Leu	Phe	Val	Ile
					180					185					190		
		Glu	Gly	Glu	Ile	Ser	Val	Ala	Asp	Glu	His	Leu	Ala	Lys	Arg	Asp	Gly
15				195					200					205			
		Ile	Gly	Ile	Trp	Asp	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Ile	Arg	Ala	Thr	Lys	Gly
			210					215					220				
20		Thr	Lys	Leu	Leu	Val	Met	Glu	Val	Pro	Met						
		225					230										

<210> 3
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia B. thetaiotaomicron VPI-5482 optimizada con codón para expresión en E.coli

<400> 3

35	ggtaccatga	aaaaagtgat	tgatcgtgcg	agcagccgtg	gctatitttaa	ccatggctgg	60
	ctgaaaacc	atcatacctt	tagcttcgcg	aactattata	atccggaacg	cattcatttt	120
	ggcgcgctgc	gtgtgctgaa	cgatgatagc	gtggatccga	gcatgggctt	tgatacccat	180
	ccgcacaaaa	acatggaagt	gattagcatt	ccgctgaaag	gctatctgcg	tcatggcgat	240
	agcgtgcaga	acaccaaac	cattaccccg	ggtgatattc	aggtgatgag	caccggcagc	300
40	ggcatttatc	atagcgaata	caacgatagc	aaagaagaac	agctggaatt	tctgcagatt	360
	tgggtgtttc	cgcgtattga	aaacaccaa	ccggaatata	acaactttga	tattcgcccc	420
	ctgctgaaac	cgaacgaact	gagcctgttt	attagcccga	acggcaaac	cccggcgagc	480
	attaaacagg	atgctgtggt	tagcatgggc	gattttgata	ccgaacgcac	cattgaatat	540
	tgcatgcatc	aggaaggcaa	cggcgcgtac	ctgtttgtga	ttgaaggcga	aattagcgtg	600
45	gcgatgaac	atctggccaa	acgtgatggc	attggcattt	gggataccaa	aagcttcagc	660
	attcgtgcga	caaaggcacc	caaactgctg	gtgatggaag	tgccgatgta	ataagagctc	720

<210> 4
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia B. thetaiotaomicron VPI-5482 optimizada con codón para expresión en E.coli

<400> 4

60

65

ES 2 668 934 T3

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

50 <210> 5
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia B. thetaiotaomicron VPI-5482 optimizada con codón para expresión en L. lactis

60 <400> 5

65

ES 2 668 934 T3

	ggtacatga	aaaaagttat	tgatcgtgct	tcatcacgtg	gatattttaa	tcatggatgg	60
	cttaaaactc	atcatacatt	tagttttgcc	aattattata	atccagaacg	tattcatttt	120
	ggtgctcttc	gtgttcttaa	tgatgattca	gttgatccat	caatgggatt	tgatacacat	180
5	ccacataaaa	atatggaagt	tatttcaatt	ccacttaaag	gatatcttcg	tcatggatga	240
	tcagttcaaa	atacaaaaac	aattacacct	ggagatattc	aagttatgtc	tacaggatca	300
	ggaatztatc	attcagaata	taatgattca	aaagaagaac	aacttgaatt	tcttcaaatt	360
	tgggtctttc	cacgtattga	aaatacaaaa	ccagaatata	ataatttcga	cattcgtcca	420
	cttcttaaac	caaatgaact	ttcacttttt	atctcaccaa	atggaaaaac	accagcttca	480
10	attaaacaag	atgcttggtt	ttcaatggga	gattttgata	cagaacgtac	aattgaatat	540
	tgatgcatc	aagaaggtaa	cggcgcttat	ctttttgtta	ttgaaggatga	aatttcagtt	600
	gctgatgaac	atcttgctaa	acgtgatgga	attggaattt	gggatacaaa	atcattttca	660
	attcgtgcta	caaaaggtac	aaaacttctt	gttatggaag	ttccaatgta	ataagagctc	720

15 <210> 6
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia B. thetaiotaomicron VPI-5482 optimizada con codón para expresión en L. lactis

25 <400> 6

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 668 934 T3

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

50 <210> 7
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482

55 <400> 7
 Met Lys Lys Val Ile His Lys Ala Asp Thr Arg Gly His Ser Gln Tyr
 1 5 10 15
 60 Asp Trp Leu Asp Ser Tyr His Thr Phe Ser Phe Asp Glu Tyr Phe Asp
 20 25 30
 Ser Asp Arg Ile Asn Phe Gly Ala Leu Arg Val Leu Asn Asp Asp Lys

65

ES 2 668 934 T3

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

<210> 8
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Bacteroides thetaiotaomicron CAG:40

45
 <400> 8

50

55

60

65

ES 2 668 934 T3

1 Met Lys Lys Val Ile His Lys Ala Asp Thr Arg Gly His Ser Gln Tyr
 5 Asp Trp Leu Asp Ser Tyr His Thr Phe Ser Phe Asp Glu Tyr Phe Asp
 10 Ser Asp Arg Ile Asn Phe Gly Ala Leu Arg Val Leu Asn Asp Asp Lys
 15 Val Ala Pro Gly Glu Gly Phe Gln Thr His Pro His Lys Asn Met Glu
 20 Ile Ile Ser Ile Pro Leu Lys Gly His Leu Gln His Gly Asp Ser Lys
 25 Lys Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Gly Glu Ile Gln Thr Met Ser Ala
 30 Gly Thr Gly Ile Phe His Ser Glu Val Asn Ala Ser Pro Val Glu Pro
 35 Val Glu Phe Leu Gln Ile Trp Ile Met Pro Arg Glu Arg Asn Thr His
 40 Pro Val Tyr Lys Asp Phe Ser Ile Lys Glu Leu Glu Arg Pro Asn Glu
 45 Leu Ala Val Ile Val Ser Pro Asp Gly Ser Thr Pro Ala Ser Leu Leu
 50 Gln Asp Thr Trp Phe Ser Ile Gly Lys Val Glu Ala Gly Lys Lys Leu
 55 Gly Tyr His Leu His Gln Ser His Gly Gly Val Tyr Ile Phe Leu Ile
 60 Glu Gly Glu Ile Val Val Asp Gly Glu Val Leu Lys Arg Arg Asp Gly
 65 Met Gly Val Tyr Asp Thr Lys Ser Phe Glu Leu Glu Thr Leu Lys Asp
 Ser His Ile Leu Leu Ile Glu Val Pro Met
 225 230

Reivindicaciones

- 5 **1. Un polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno en un sujeto; en donde dicho trastorno es un trastorno inflamatorio y/o un trastorno autoinmune; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5.**
- 10 **2. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho trastorno afecta el tubo digestivo, una sección del tubo digestivo, el hígado, células hepáticas, células epiteliales, células epidérmicas, células neuronales, riñones, bazo, pulmones, corazón, páncreas y/o células pancreáticas, o**
- 15 **en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste de trastorno inflamatorio intestinal (IBD), colitis, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, enfermedad celíaca, dermatitis atópica, rinitis, síndrome del intestino irritable (IBS), colitis ulcerosa, pouchitis, Enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, enfermedades atópicas, enterocolitis necrosante, enfermedad del hígado graso no alcohólica, infección gastrointestinal, lupus, nefritis/glomerulonefritis, asma, EPOC, miocarditis y**
- 20 **combinaciones de los mismos.**
- 3. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es un trastorno inflamatorio intestinal (IBD).**
- 25 **4. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos es para su uso en la reducción de la inflamación de una célula, un tejido o un órgano en un sujeto.**
- 30 **5. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 4 para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicha célula, tejido u órgano es el tubo digestivo, una sección del tubo digestivo, el hígado, células hepáticas, células epiteliales, células epidérmicas, células neuronales, riñones, bazo, pulmones, corazón, páncreas y/o células pancreáticas.**
- 35 **6. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 en donde dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos es para su uso en la reducción de la inflamación por células epiteliales del tejido o el órgano.**
- 40 **7. El polipéptido o el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho polipéptido o secuencia de polinucleótido es para su uso en:**
- a) mejorar la integridad de la barrera intestinal en un sujeto,
- b) modificar la composición bacteriana en un tejido u órgano para proporcionar una microbiota beneficiosa, preferiblemente en donde dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos se usa para reducir el nivel de uno o más tipos de bacterias fermentadoras de lactosa en un tejido o un órgano en un sujeto y/o reducir el nivel
- 45 **de uno o más tipos de bacterias no fermentadoras de lactosa en un tejido o un órgano en un sujeto, opcionalmente en donde dicho tejido u órgano se selecciona del grupo que consiste de ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, páncreas, bazo, riñones, corazón, pulmón y combinaciones de los mismos,**
- c) mantener la longitud del intestino grueso y/o del intestino delgado de un sujeto, como evitar una reducción en la longitud del intestino grueso y/o prevenir un aumento en la longitud del intestino delgado,
- 50 **d) reducir la alteración al intestino de un sujeto, como reducir o prevenir la alteración de la integridad del epitelio de la mucosa y/o reducir o prevenir una reducción en el número de células caliciformes en el epitelio y/o reducir o prevenir la infiltración de células inmunes en la lámina propia,**
- e) regular la expresión de uno o más genes pro-inflamatorios y/o uno o más genes de integridad de la barrera
- 55 **en una célula o células de un sujeto,**
- f) regular la expresión en una célula o células de un sujeto de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de gen beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gen gamma tipo resistina beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), gen de sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si), gen de defensina alfa 24 (Defa24), gen de hidroxesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), gen de hidroxesteroide (17-beta)
- 60 **deshidrogenasa 2 (Hsd17b2), molécula beta tipo resistina (RELMb), y gen receptor nuclear 1D1 receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra), como disminuir la expresión de uno o más genes seleccionados del grupo que consiste de gen beta 3 derivado de regeneración de islotes (Reg3b), gen gamma tipo resistina beta tipo resistina (Retnlg|Retnlb), molécula beta tipo resistina (RELMb), gen de sacarasa-isomaltasa (alfa-glucosidasa) (Si), y gen de defensina alfa 24 (Defa24), o aumentar la expresión de uno o más genes**
- 65 **seleccionados del grupo que consiste de gen de hidroxesteroide 11-beta deshidrogenasa 2 (Hsd11b2), gen**

de hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 2 (Hsd17b2), y gen receptor nuclear 1D1 receptor de la hormona tiroidea alfa (Nr1d1|Thra),

g) reducir la activación de las vías pro-inflamatorias en una célula o células de un sujeto,

h) reducir la actividad y/o expresión de NF- κ B en una célula o células de un sujeto, o

i) mejorar la salud del tubo digestivo en un sujeto.

5
10
15
20

8. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido HP o una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido HP y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5.

15
20

9. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos está encapsulada.

20
25

10. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde dicho polipéptido es un polipéptido recombinante .

25
30

11. El polipéptido o la secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde un vector de expresión comprende dicha secuencia de polinucleótidos.

30
35
40
45
50
55
60
65

12. Un proceso para producir una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, dicho proceso comprendiendo mezclar dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente dicho polipéptido o secuencia de polinucleótidos está encapsulada en dicho proceso; en donde dicho polipéptido tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y en donde dicha secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4 o SEQ ID NO 6 y/o en donde dicha secuencia de polinucleótidos tiene por lo menos un 75% de identidad con la SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 5.

```

1  -----atgaaaaagtatgcagagccttcatcaagaggctattttaatcatggctggctcaaaacccaccacacattcagttttgctaactattaca
HP
Rec 1 HP 1  ggtaccatgaaaaaagtgtatgcgtgcgagcagcgtggctattttaaccatggctggctgaaaaacccatataccttttagcttcgggaactattata
Rec 2 HP 1  ggtaccatgaaaaaagtattgatcgtgcttcatcaeytggatattttaatcatggatggcttaaaactcatatacatttagttttgccaattattata

95  atccggaagaatccatttcggagccttgcgagtgctgaatgatgacagtytagaccctgcgatgggatttgatactcatccacataaaaaatataatggaagt
HP
Rec 1 HP 101 atccggaacgcattcatttttggcgctgcgtgtcgcgaacgatgatagcgtggatccgagcatgggctttgatacccatccgcacaaaaaacatgggaagt
Rec 2 HP 101 atccagaacgtattcatttttgggtgctcttcgtgttcttaatgatgattcagtttgatccatcaatgggatttgatacacatccacataaaaaatataatggaagt

195  aatttccattccgttgaaaagggtatctgagacatggcgacagtgtaaaaaacgatactcccggtgatatccaaagtgatgagtaacgggcagtg
HP
Rec 1 HP 201 gattagcattccgctgaaaaggctatctgcgtcatggcgatagcgtgcagaacacccaaaaaccattacccccgggtgatatccaggatgagaccggcagc
Rec 2 HP 201 tattccaattccacttaaaaggatatcttcgtcatggtgattcagttcaaaaatacaaaaacaattacacctggagatatccaagttatgctctacaggatca

295  ggtatctatcatagtgtatataacgacagcaaggaagaacaattggaattcctgcgaatatgggtattcccccgaaatcgagaatacgaaaacccggaatata
HP
Rec 1 HP 301 ggcatttatcatagcgaatacaacgatagcaaaagaaacagctggaaattctgcagatttgggtttccggctattgaaaaaccccaaacccggaatata
Rec 2 HP 301 ggaatttatcattcagaataaatgattcaaaagaagaacaactgaaatttcttcaaatgggtcttccacgtattgaaaatacaaaaacccagaaatata

395  acaatttcgatatacgtccgctgctgaaaccgaaacgagttatctctgttcatttcaocgaaacggcaagacacccgctccatcaaacacaggatgctctggtt
HP
Rec 1 HP 401 acaactttgatattcggcctgctgaaaccgaaacgactgagcctgtttattagcccgaaacggcaaaaaccccgcgagcattaaacacaggatgctctggtt
Rec 2 HP 401 ataatttcgacattcgtccacttcttaaaccaaatgaaacttcaactttttatctcaaaaatggaaaaaacacccagcttcaattaaacaagatgcttgggtt

495  ctctatgggagacttcgatacgggaaagaaccatcgaatattgtatgcatcaggaagtaacggagcttatctgttgtgatagaaggagagatcagcgtg
HP
Rec 1 HP 501 tagcatggcgattttgatataccgaaacgcaccattgaaatattgcatgcatcaggaagcaacggcgtacctgtttgtgattgaaggcgaattagcgtg
Rec 2 HP 501 ttcaatgggagattttgatatacagaacgtacaattgaaatattgtatgcatcaagaaagtaacggcgttatctttttgttattggaaggtgaaatctcagtt

595  gccgatgaacatctggccaacgtgacggcatcggaaatgggataccaaaagcttctctatccgtgctactaaaggacaaaactctcgttaatggaag
HP
Rec 1 HP 601 gcgatgaacatctggccaacgtgatggcatttggcattaccaaaagcttcaagcattcgtgcgacaaaaggcaccaaaactcgtggtgatggaag
Rec 2 HP 601 gctgatgaacatcttgcataaacgtgatggaattggaatttgggatacaaaaatcatttccaattcgtgctacaaaaggtaaaaaactctctgttatggaag

695  taaccatgtaa-----
HP
Rec 1 HP 701 tgccgatgtaataagagctc
Rec 2 HP 701 ttccaatgtaataagagctc

```

FIG. 1A

HP	1	--mkkvidrassgyfnhgwlkthtfsfanyynperihfgalrvInddsvdpsmgfdthphknmevisipkgylrhgd
Rec 1 HP	1	gtmkkvidrassgyfnhgwlkthtfsfanyynperihfgalrvInddsvdpsmgfdthphknmevisipkgylrhgd
Rec 2 HP	1	gtmkkvidrassgyfnhgwlkthtfsfanyynperihfgalrvInddsvdpsmgfdthphknmevisipkgylrhgd
HP	235	svqntktitpgdiqvmstggyhseynskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfsispngktpas
Rec 1 HP	241	svqntktitpgdiqvmstggyhseynskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfsispngktpas
Rec 2 HP	241	svqntktitpgdiqvmstggyhseynskeeqlfqiwwfprientkpeynnfdirpllkpnelslfsispngktpas
HP	475	ikqdawfsmgdfdttertieycmhqegngaylfviegeisvadehlakrdgigiwdtkfsfsiratkgtkllvmevpm ---
Rec 1 HP	481	ikqdawfsmgdfdttertieycmhqegngaylfviegeisvadehlakrdgigiwdtkfsfsiratkgtkllvmevpm el
Rec 2 HP	481	ikqdawfsmgdfdttertieycmhqegngaylfviegeisvadehlakrdgigiwdtkfsfsiratkgtkllvmevpm el

FIG. 1B

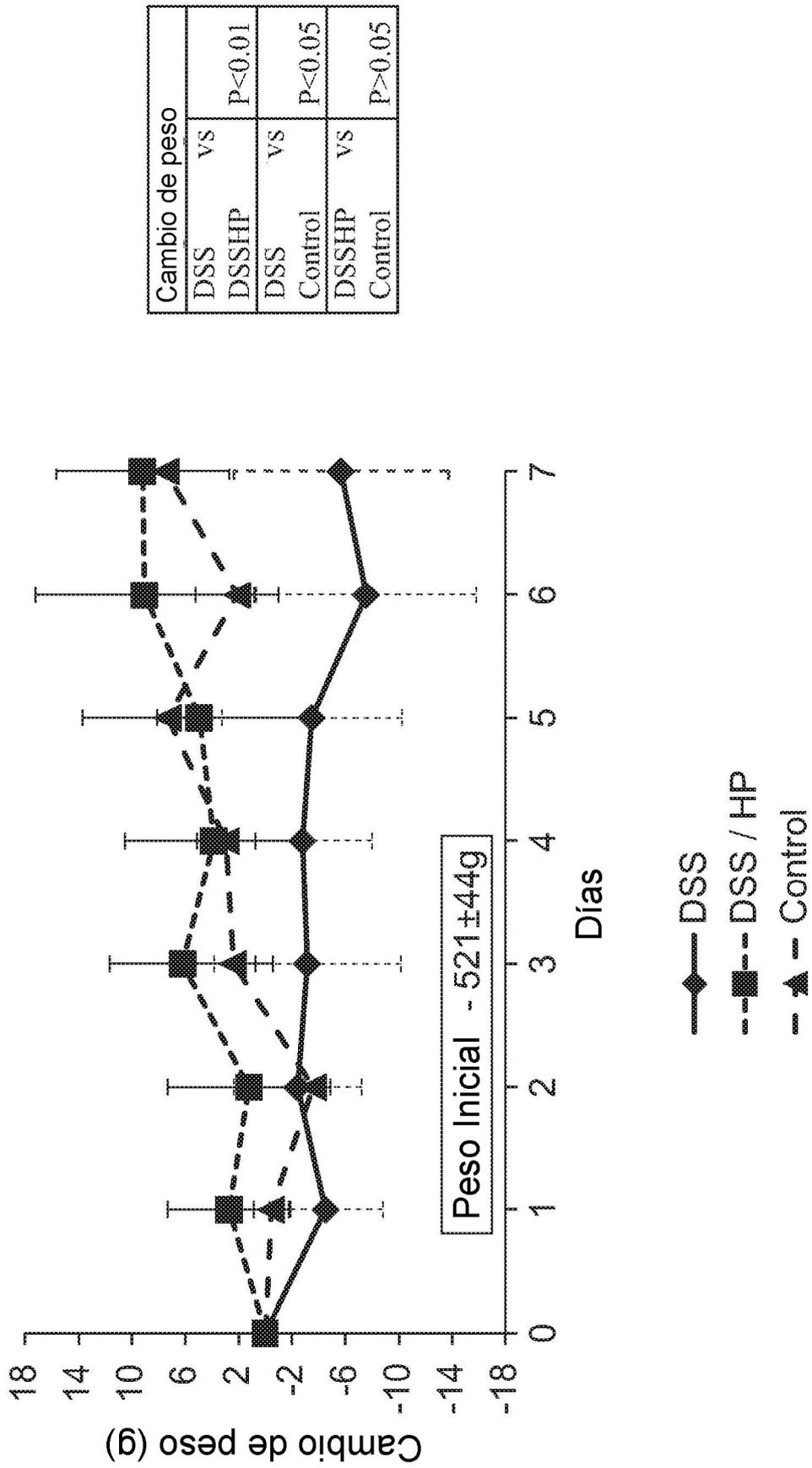


FIG. 2

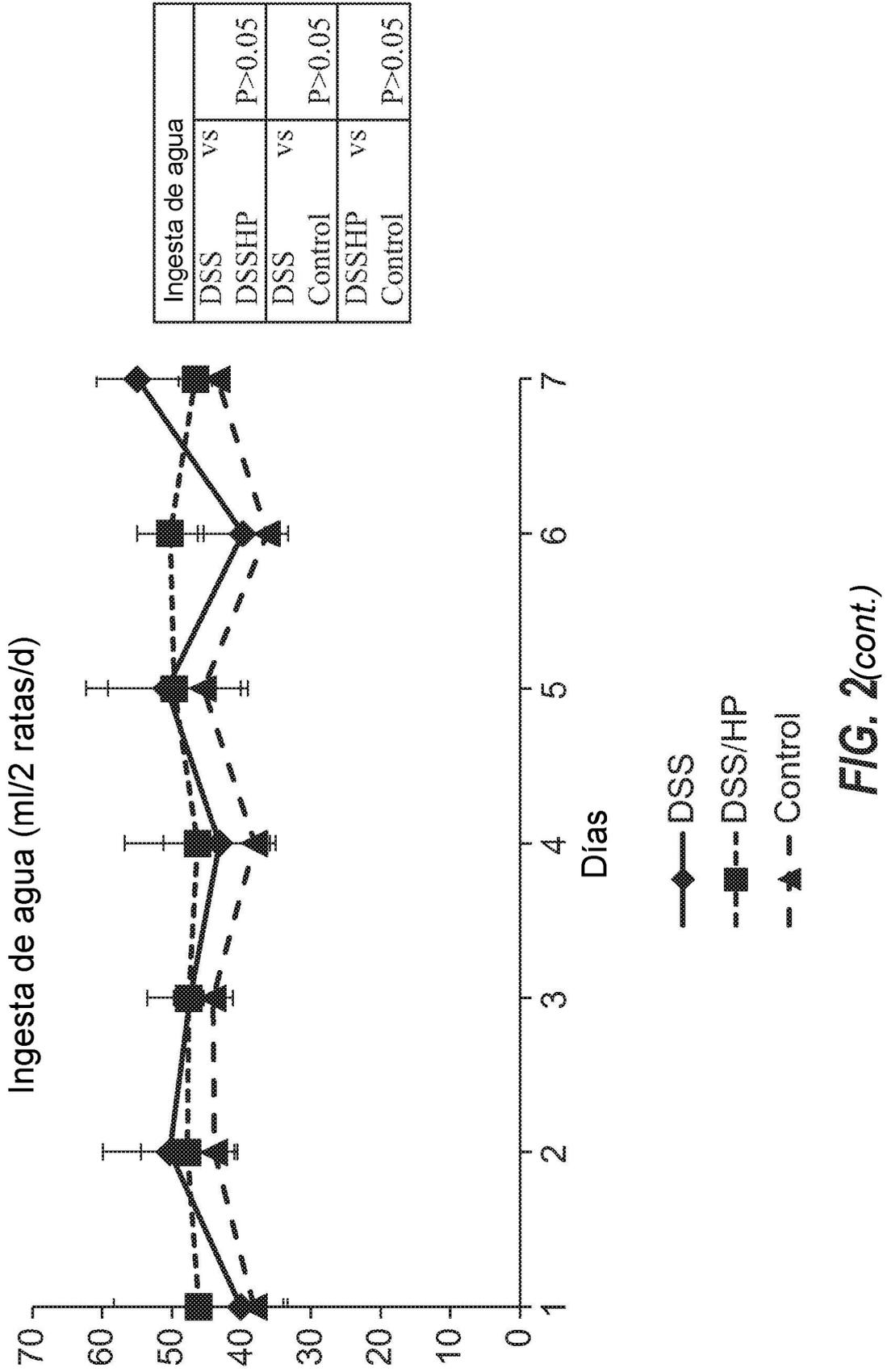


FIG. 2(cont.)

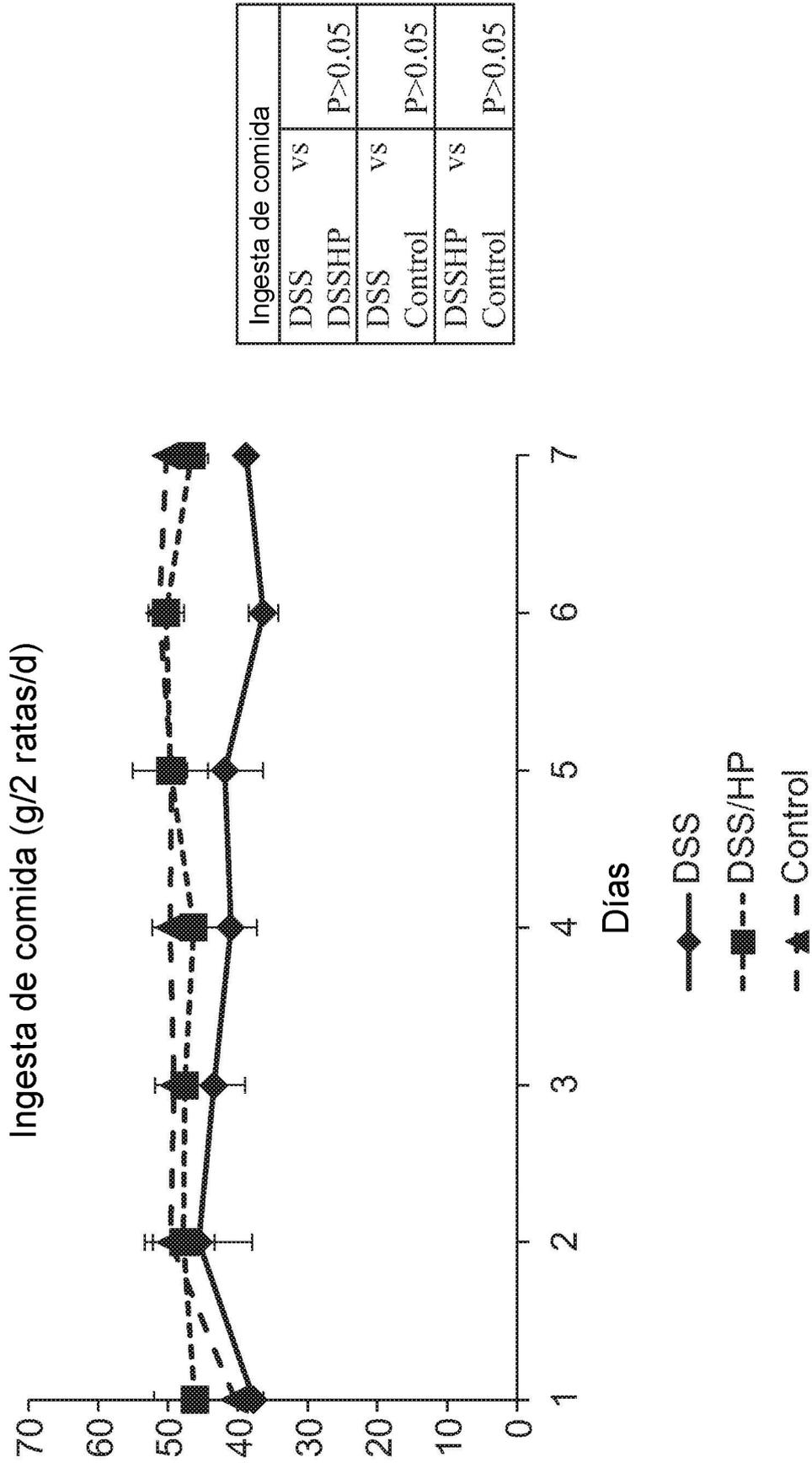


FIG. 2(cont.)

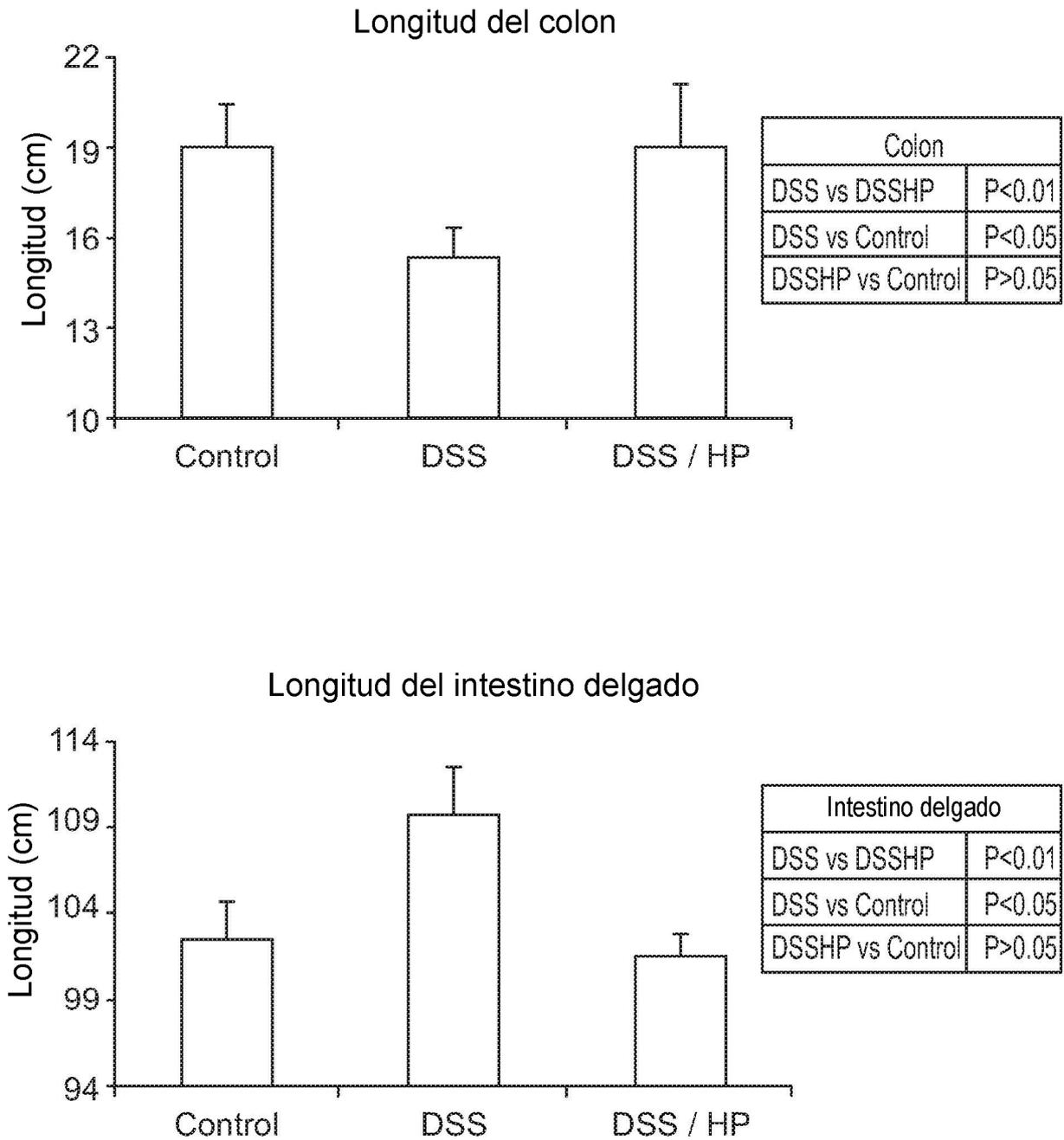


FIG. 3

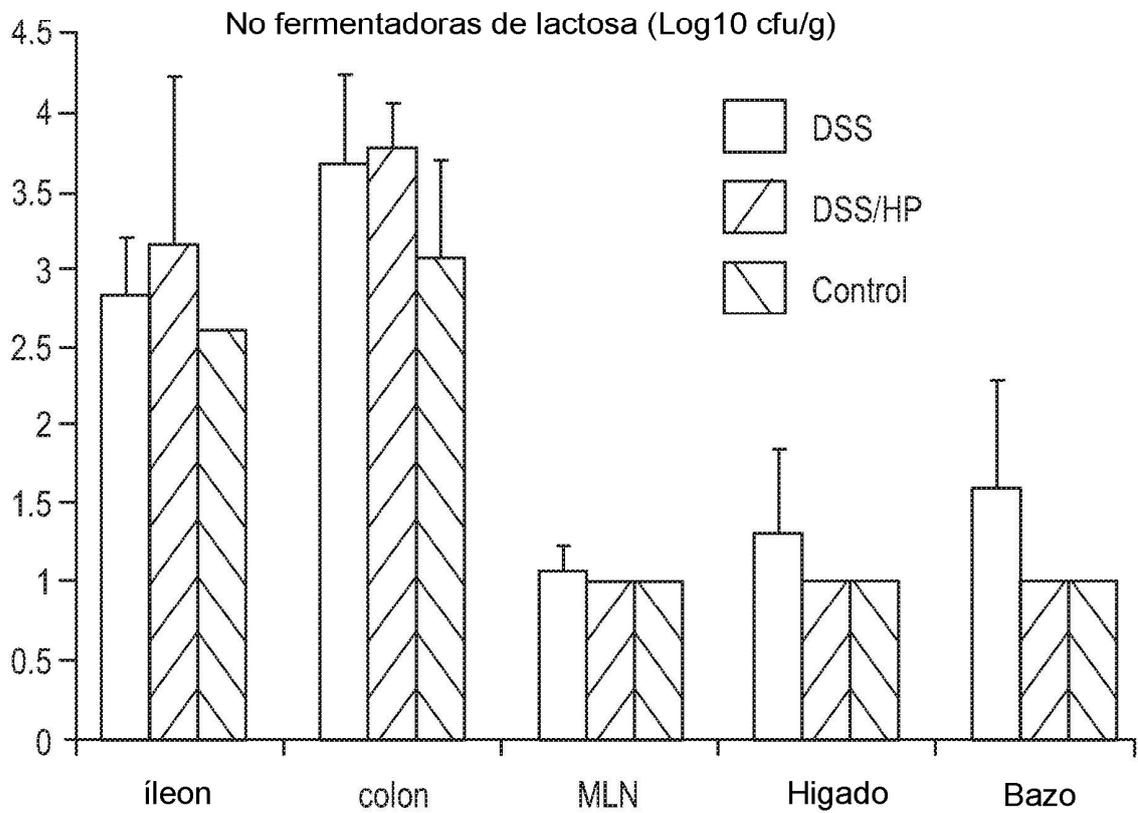
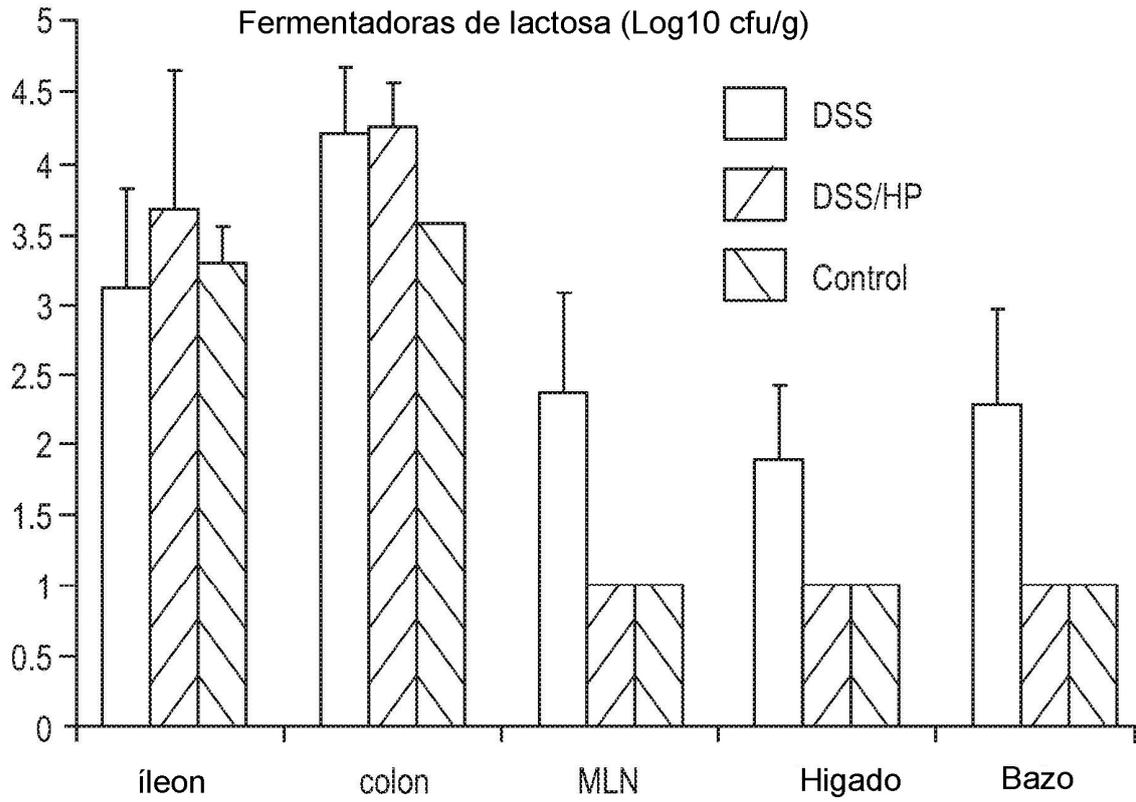
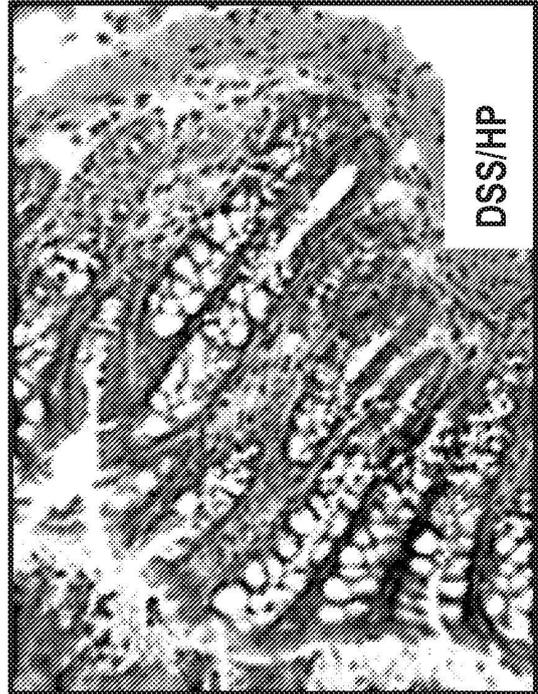
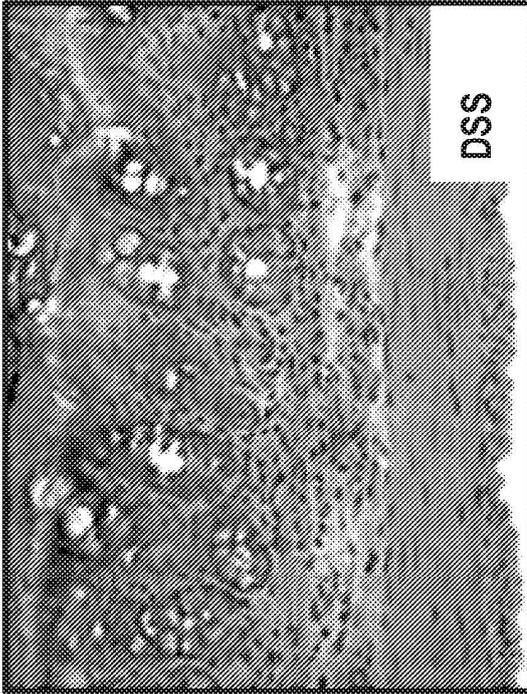


FIG. 4

Colon descendente



Colon descendente

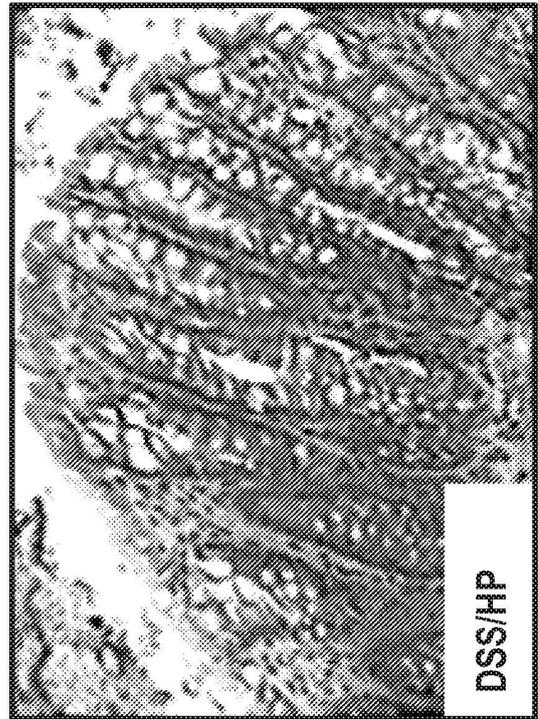
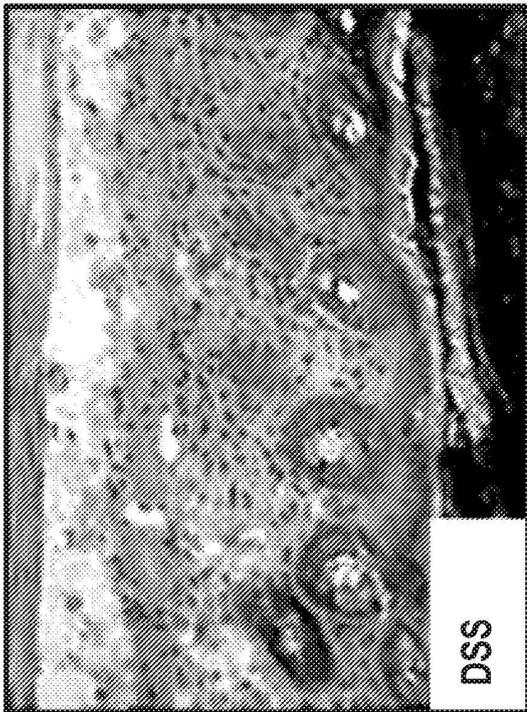


FIG. 5

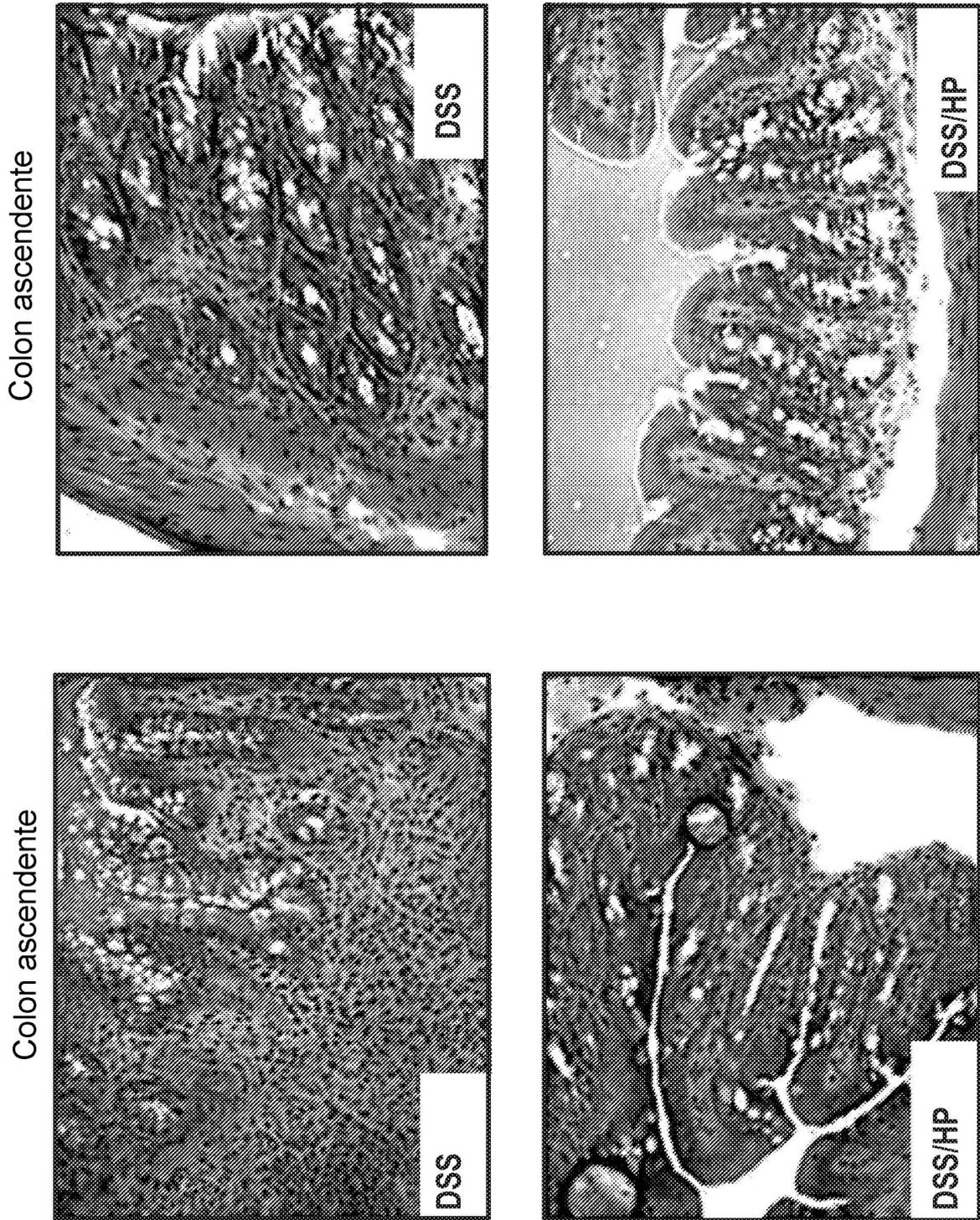


FIG. 5 (cont.)

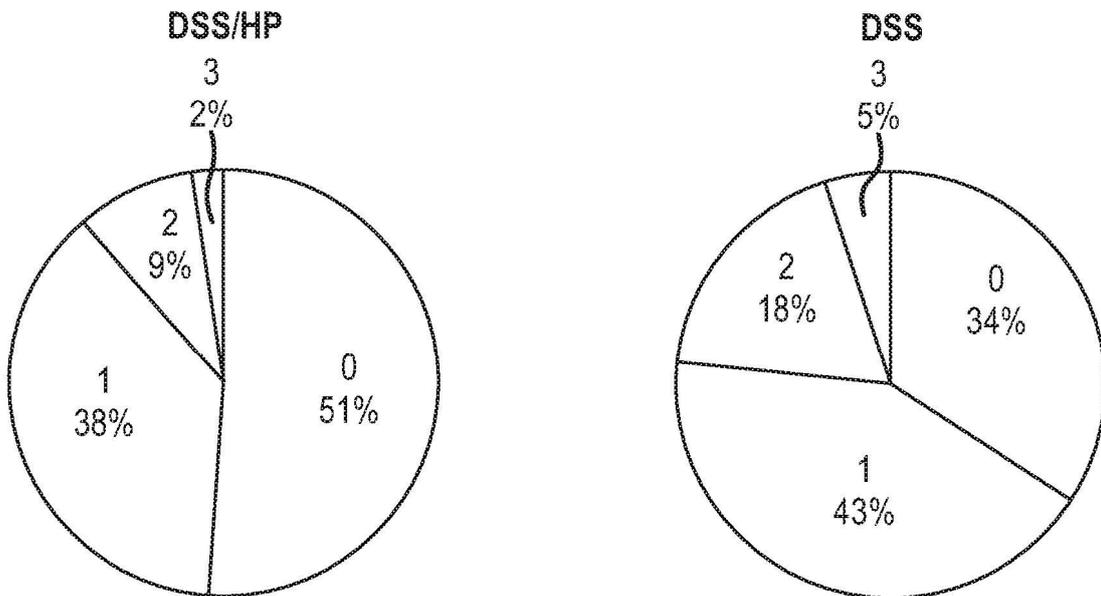
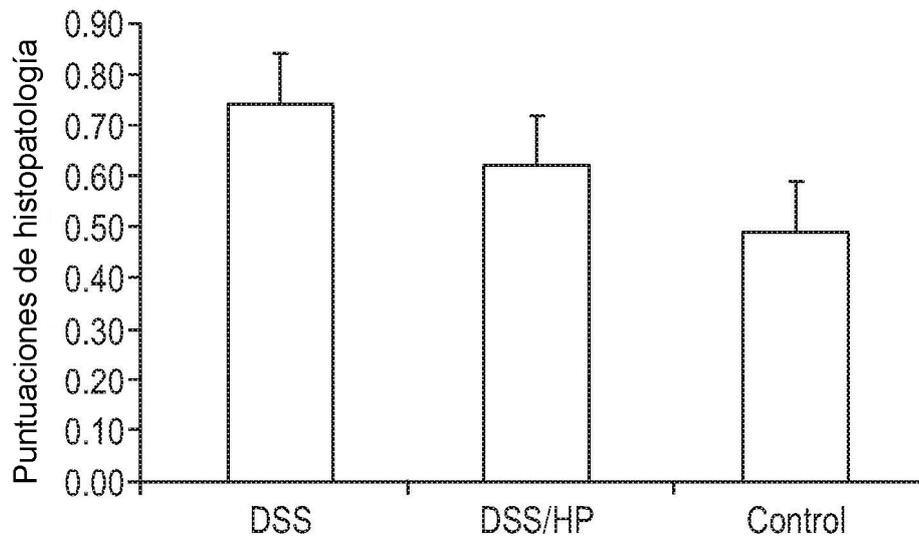
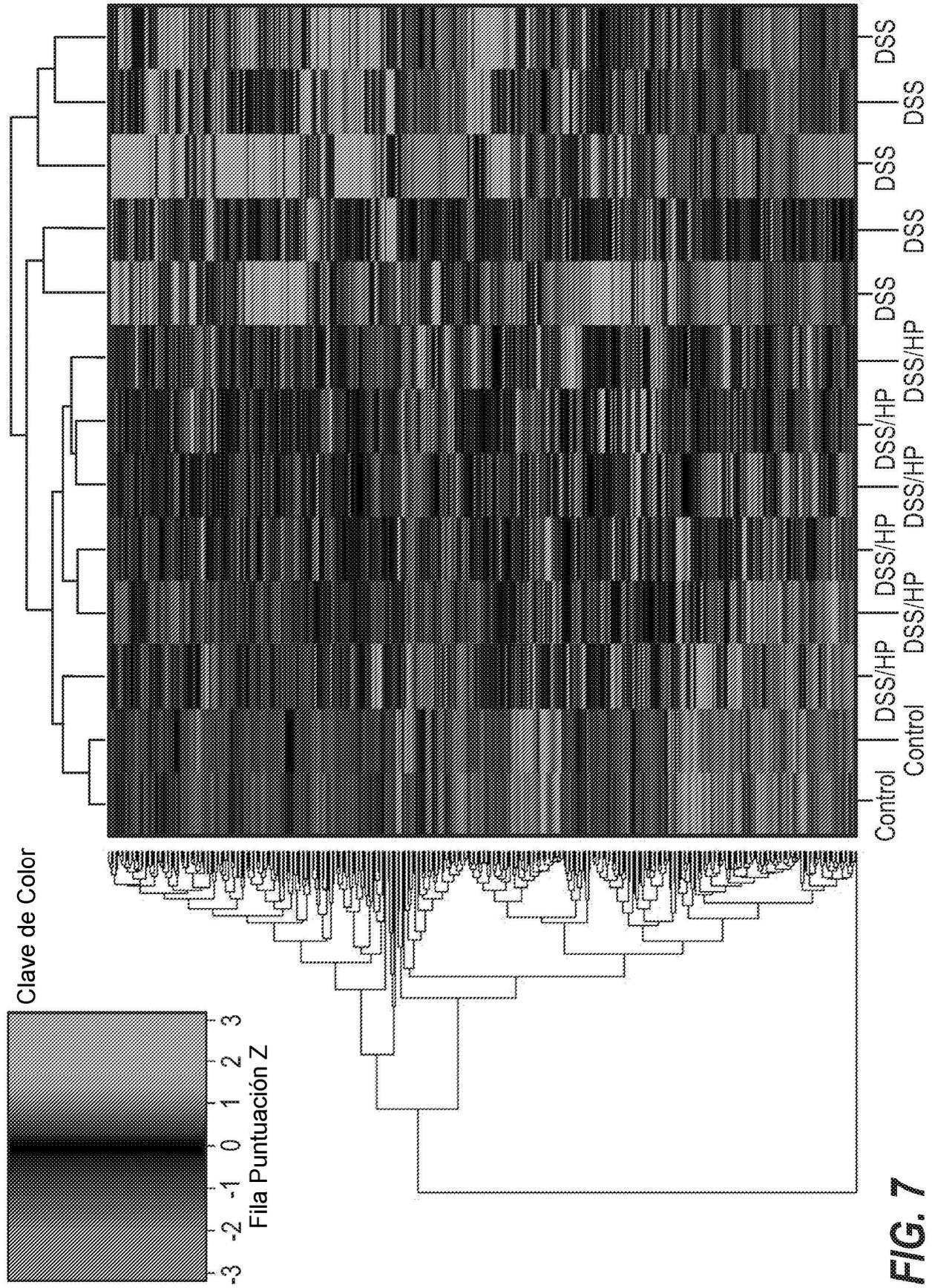


FIG. 6



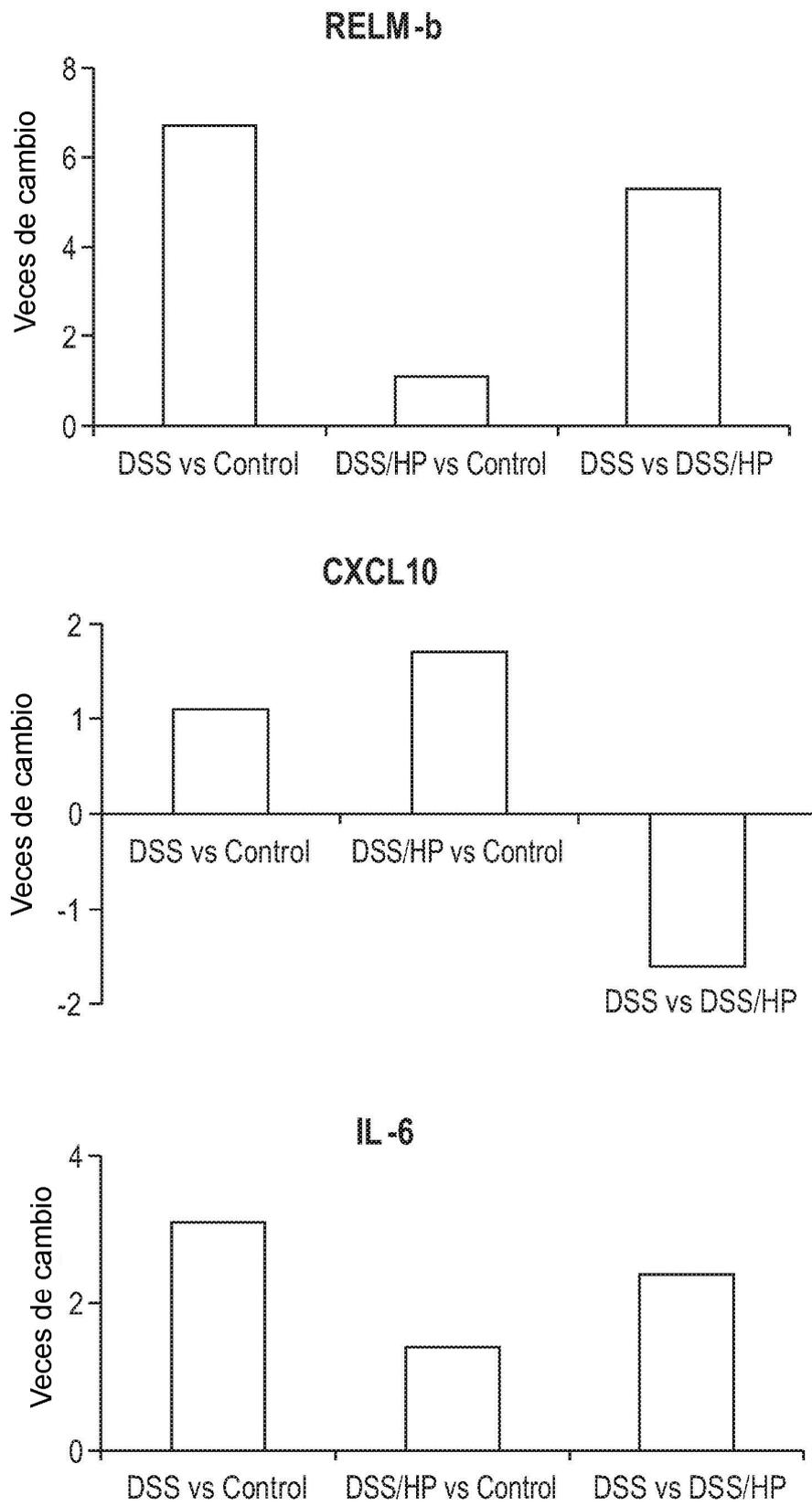


FIG. 8

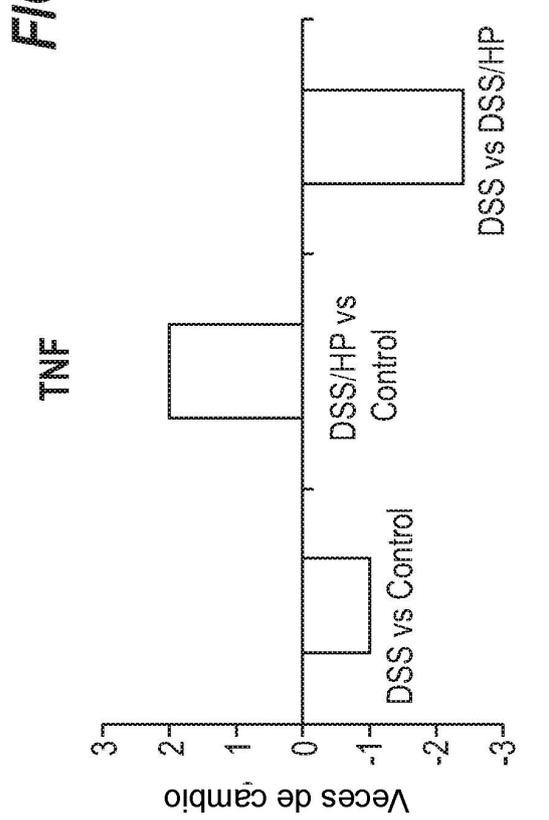
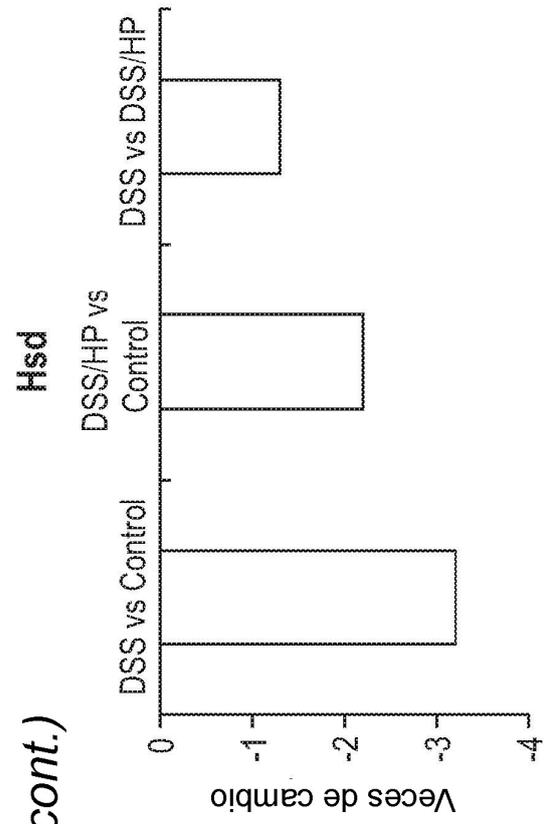
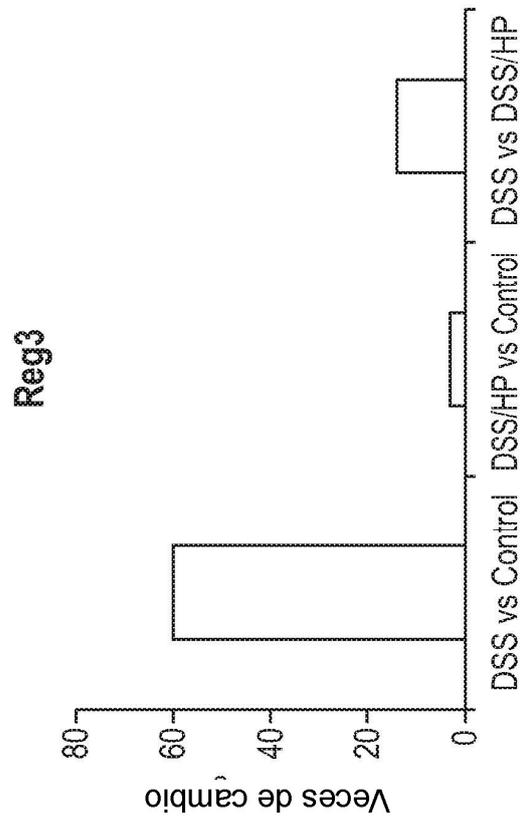
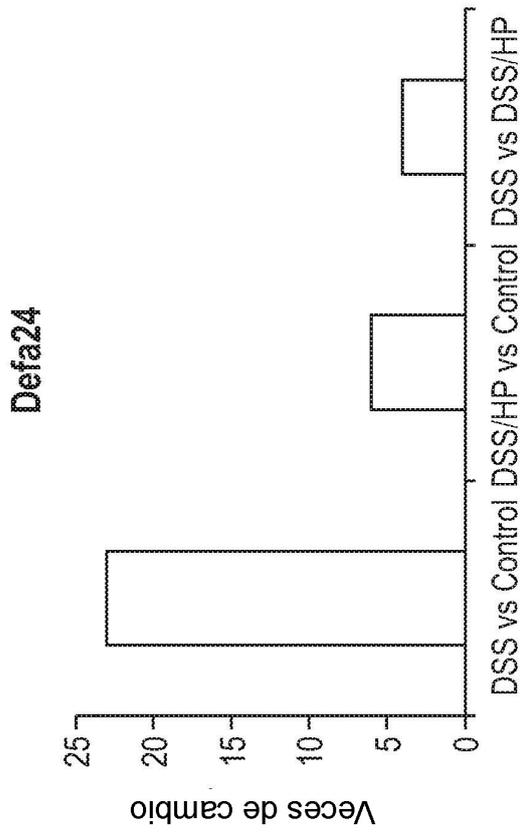


FIG. 8(cont.)