

209

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-038171- -00005-0000

Fecha: 2007-12-10 17:05:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Fol. 11 PATENTE/VI Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RL SPOLISTAREQUE Folios: 13

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **03.038.171**
Asunto : Solicitud de patente para **"Método para la producción a gran escala de un tPA que se deriva de un ADN recombinante, o moléculas de K2S"**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de Solicitud : 7 de Mayo de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **11362** notificado por fijación en lista del 14 de septiembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **11362** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD, REIVINDICACIONES DE USO Y ES UNA INVENCION

Para subsanar las objeciones que sobre claridad, por incluir reivindicaciones de uso y por no ser una invención hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 23 reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el

objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- Las nuevas reivindicaciones 1 a 9 incluyen todas las características técnicas que permiten a una persona versada en el arte llevar a cabo la invención reivindicada.

A este respeto, respetuosamente ponemos de presente que dentro del estado del arte se encuentra que moléculas tPA o K2S fusionadas a OmPA son solo secretadas en cantidades bajas en el medio de cultivo cuando se expresan en E. coli. La presente invención supera este problema mediante la construcción de un nuevo sistema de expresión recombinante. Se encontró sorprendentemente, que el índice de secreción de tPA o K2S en el medio de cultivo se puede incrementar dramáticamente mediante el uso de la construcción de expresión como se define en la reivindicación corregida 10 (anterior reivindicación 14). El soporte para este sorprendente hallazgo se encuentra en la descripción. A saber:

"Expresión y purificación de K2S. La expresión K2S en XM [K2S] se induce por IPTG. r-K2S es detectable al utilizar ELISA en el espacio periplásmico y en el súper nadante de cultivo. La cantidad de proteína heteróloga en cada preparación se determina mediante HELISA de emparedado y se relaciona con el tPa estándar. De 100 ml de cultivo bacteriano en un frasco de agitación con O.D [600 nm] de 50, la fracción periplásmica produjo 1.38 µg de r-K2S (aproximadamente 32%) mientras que 2.96 µg de r-K2S (aproximadamente 68%) se obtuvo en el súper nadante de cultivo de amonio precipitado. El ELISA de emparedado se utiliza para verificar el fago precipitado PEG del VCSM13 infectado XM [K2S]. No se detecta r-K2S capturado por anticuerpo 2 anti-"kringle" monoclonal por HRP conjugado anti-M13, que indica que el K2S no se presenta en las partículas de fago si desaparece el gp3".

Así, el problema técnico que se busca superar en la presente invención se describe de forma suficiente en la descripción, de tal manera que la misma puede ser llevada a cabo por una persona versada en el arte.

- Las expresiones indefinida tales como "variante" o "fragmento" "por lo menos 90% de" han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- El alcance de las reivindicaciones se ha limitado a la codificación de las secuencias específicas para OmpA (SEQ ID No. 3), SEGN (SEQ ID No. 20) y SEGNSD (SEQ ID No. 1).
- Adicionalmente, las reivindicaciones se han limitado a la codificación de las moléculas de ADN recombinante específicas para las moléculas OmpA-SEGN/SEGN-SD-tPA o OmpA-SEGN/SEGN-SD-K2S, de acuerdo con la invención (reivindicaciones 10 a 16) y con un método para producir estas moléculas (reivindicación 1 a 9).

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que a partir de la descripción es claro que cualquiera de las moléculas de ADN reivindicadas es el resultado de un proceso de ingeniería genética. Así, con el fin de obtener las moléculas de ADN reivindicadas, las secuencias de codificación de OmpA y tPA o OmpA y K2S necesitan estar enlazadas en estructura mediante una codificación de secuencia espaciadora para el polipéptido SEGN o SEGNSD.

De la misma forma, respetuosamente reiteramos que la presente invención proporciona un método nuevo e inventivo para la expresión y secreción extracelular de la molécula tPA o K2S; y que sorprendentemente se encontró que el índice de secreción extra celular de tPA o K2S se puede incrementar dramáticamente, si (i) un péptido espaciador codificado por la secuencia SEQ ID No 20 que codifica el polipéptido que contiene los aminoácidos SEGN, o si (ii) la SEQ ID No 1 que codifica para un polipéptido que contiene los aminoácidos SEGNSD, se inserta entre la secuencia de codificación de OmpA y el tPA o K2S.

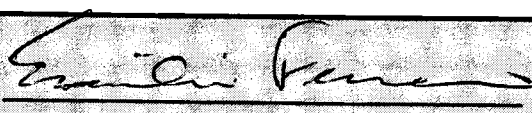
Así, la reivindicación 10 esta caracterizada por OmpA-SEGN o SEGNSD-tPA o K2S. Por lo tanto, dicho polipéptido y la codificación de la molécula de ADN recombinante son por lo tanto novedosas e inventivas sobre aquellas conocidas en la técnica.

- Las reivindicaciones 33 y 34 que reclamaban el uso de los desarrollos presentados han sido eliminadas de este pliego reivindicatorio.
- De la misma forma, las reivindicaciones 23 y 24 que reclamaban las proteínas de fusión han sido eliminadas de este pliego reivindicatorio.
- Las nuevas reivindicaciones 17 a 23, referentes a el vector y a la célula anfitriona se refieren a las moléculas de **ADN recombinantes** específicas que codifican las moléculas OmpA-SEGN/SEGNSD-tPA o OmpA-SEGN/SEGNSD-K2S de acuerdo con la invención.

A este respecto, deseamos poner de presente que (i) dichas reivindicaciones incluyen ahora todas las características técnicas que permiten a una persona experta en la técnica llevar a cabo la invención reivindicada, y que (ii) se conocen en el estado del arte un gran número de vectores de expresión y células anfitrionas E. coli que podrían ser utilizados para llevar a cabo la invención reivindicada, y por lo tanto una limitación adicional a un vector específico o a una célula hospedera podría ignorar el conocimiento general de una persona versada en el arte.

De esta manera, es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad, por incluir reivindicaciones de uso y por no ser una invención hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto no existente en la naturaleza, permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14, 15 b) y 30 de la Decisión 486.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>03.038.171</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 23 reivindicaciones, con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. <u>07-98.213</u> Fecha: <u>3 de diciembre de 2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

Reivindicaciones

1. Método para la producción de activador de plasminógeno de tejido (tPA) derivado de ADN recombinante o una molécula de proteasa serina kringle 2 (K2S) en células procarióticas, en donde dicha molécula tPA o K2S se secreta extra celularmente como una proteína plegada activa y correcta, caracterizado porque la célula procariótica contiene y expresa un vector que comprende ADN, que codifica:
 - a) Para dicha molécula tPA o K2S,
 - b) En donde dicha molécula tPA o K2S de a) ligado de forma operable hacia 5' a la molécula de ácido nucleico definido por la secuencia **TCTGAGGGAAACAGTGAC (SEQ ID NO:1)**,
 - c) En donde dicha molécula de ácido nucleico de b) se liga de forma operable hacia 5' ligada a la codificación de ADN para el OmpA de péptido señal que tiene la SEQ ID No. 3.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que la célula procariótica es E. coli.
- ③ Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado en que las siguientes etapas se llevan a cabo:
 - a) El ADN que codifica las moléculas tPA o K2S se amplifica por PCR;
 - b) El producto PCR se purifica;
 - c) Dicho producto PCR se inserta en un vector que comprende la codificación de ADN para el péptido señal OmpA hacia 5' de la molécula de ácido nucleico definida por la secuencia **TCTGAGGGAAACAGTGAC (SEQ ID No. 1)** y la codificación de ADN para el gpIII en tal una forma que dicho producto PCR se liga de forma operable hacia 5' a la codificación de ADN para la secuencia de señal OmpA y se liga hacia 3' a la codificación de ADN para el gpIII de dicho vector;
 - d) Que un codón de parada se inserta entre dicha molécula de tPA o K2S y gpIII;
 - e) Dicho vector se expresa por la célula procariótica;

- f) La molécula tPA o K2S se purifica a partir del súper nadante de cultivo.
4. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el vector es un vector fagémido que comprende la codificación de ADN para el péptido señal OmpA y la codificación de ADN para gpIII.
5. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el vector es el fagémido pComb3HSS.
6. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la secuencia de ADN de OmpA se liga hacia el 5' para el K2S comprende la siguiente secuencia:

Solo OmpA

ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAAG
GCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCAC
GCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATCCATGATCCTGATAGG
CAAGGTTTACACAGCACAGAACCCAGTGCCAGGCACTGGGCCTGGGCAAACATAATT
ACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGG
CTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGC
CAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAG
GCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCGCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCAT
ACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCGGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCC
CACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCA
GAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACA
ATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCG
TGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCCGCGGACCTGCAGCTGCCGGAAGTGGACGGAGTGTG
AGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTTCGGAGCGGCTGAAGG
AGGCTCATGTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTAACAGAA
CAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAAC
TTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTTCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCCG
ATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGT
GTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCG (SEQ ID
NO:2)

7. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el ADN de la molécula tPA o K2S está precedida por un promotor lac y/o un sitio de unión ribosómico.

8. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la codificación de ADN para las moléculas tPA o K2S seleccionados del grupo de codificación de moléculas de ADN para los aminoácidos 87-527, 174-527, 180-527, o 220-527 de la proteína activadora de plasminógeno de tejido humano.
9. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque la secuencia de ADN de K2S comprende la siguiente secuencia:

solo
K2S

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTGAGCCTACCGTGGCACGCACAG
CCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGGAATTCATGATCCTGATAGGCAAGGT
TTACACAGCACAGAACCCAGTGCCCAAGGCACTGGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCC
GGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACG
TGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCT
CAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCAACCCCTGGCAGGCTGCC
ATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATC
AGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACC
TGACGGTGATCTTGGGCAGAACATAACCGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTT
GAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATT
GCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCCAAGGAGAGCAGCGTGGTCCGC
ACTGTGTGCCTTCCCCCGCGGACCTGCAGCTGCCGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTCC
GGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGAGCGGCTGAAGGAGGCTCAT
GTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACC
GACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTTGACGGA
CGCTGCCAGGGCGATTGCGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTT
GGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACA
CAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTCTGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO:4).

10. Una molécula de ADN recombinante caracterizado porque se codifica para:
- La proteína OmpA que tiene la secuencia SEQ ID No. 3 ligada operablemente hacia 5' a
 - Una molécula de ADN que tiene la secuencia de la SEQ ID No. 20 que codifica un polipéptido que contiene aminoácidos SEGN, o una molécula de ADN que tiene la secuencia de la SEQ ID No. 1 que codifica para un polipéptido que contiene los aminoácidos SEGNSD, que se ligan en si mismo de forma operativa hacia 5' a
 - Una molécula de ADN que codifica un polipéptido que contiene el dominio Kringle 2 y el dominio proteasa serina de la proteína activadora de plasminógeno de tejido.

11. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN comprende la siguiente secuencia:

ATGAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCCAG
GCGGCCTCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCAC
GCACAGCCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATGATCCTGATAGG
CAAGGTTTACACAGCACAGAACCCCAAGTGGCCAGGCACTGGGCCTGGGCAAACATAATT
ACTGCCGGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGCCACGTGCTGAAGAACCGCAGG
CTGACGTGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGC
CAGCCTCAGTTTCGCATCAAAGGAGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCACCCCTGGCAG
GCTGCCATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCAT
ACTCATCAGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCC
CACCACCTGACGGTGATCTTGGGCAGAACATACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCA
GAAATTTGAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTTCGATGATGACACTTACGACA
ATGACATTGCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCG
TGGTCCGCACTGTGTGCCTTCCCCCGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTG
AGCTCTCCGGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGGAGCGGCTGAAGG
AGGCTCATGTGCACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTAACAGAA
CAGTCACCGACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCGGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAAC
TTGCACGACGCCTGCCAGGGCGATTCCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGCCCGC
ATGACTTTGGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGT
GTGTACACAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCG (SEQ ID
NO:5).

12. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN c) se codifica para los aminoácidos 87-527 de la proteína activadora de plasminógeno de tejido humano.
13. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN c) se codifica para los aminoácidos 174-527 de la proteína activadora de plasminógeno de tejido humano.
14. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN c) se codifica para los aminoácidos 180-527 de la proteína activadora de plasminógeno de tejido humano.
15. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN c) se codifica para los

aminoácidos 220-527 de la proteína activadora de plasminógeno de tejido humano.

16. La molécula de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha secuencia de ADN c) consiste de la siguiente secuencia:

TCTGAGGGAAACAGTGACTGCTACTTTGGGAATGGGTCAGCCTACCGTGGCAGGCACAG
CCTCACCGAGTCGGGTGCCTCCTGCCTCCCGTGGAATTCCATGATCCTGATAGGCAAGGT
TTACACAGCACAGAACCCAGTGCCAGGCACTGGGCCTGGGCAAACATAATTACTGCC
GGAATCCTGATGGGGATGCCAAGCCCTGGTGGCACGTGCTGAAGAACCGCAGGCTGACG
TGGGAGTACTGTGATGTGCCCTCCTGCTCCACCTGCGGCCTGAGACAGTACAGCCAGCCT
CAGTTTCGCATCAAAGGAGGGGCTCTTCGCCGACATCGCCTCCCACCCCTGGCAGGCTGCC
ATCTTTGCCAAGCACAGGAGGTGCCCCGGAGAGCGGTTCTGTGCGGGGGCATACTCATC
AGCTCCTGCTGGATTCTCTCTGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGAGGTTTCCGCCCCACCACC
TGACGGTGATCTTGGGCAGAACATAACCGGGTGGTCCCTGGCGAGGAGGAGCAGAAATTT
GAAGTCGAAAAATACATTGTCCATAAGGAATTCGATGATGACACTTACGACAATGACATT
GCGCTGCTGCAGCTGAAATCGGATTCGTCCCGCTGTGCCAGGAGAGCAGCGTGGTCCGC
ACTGTGTGCCTTCCCCCGGCGGACCTGCAGCTGCCGGACTGGACGGAGTGTGAGCTCTCC
GGCTACGGCAAGCATGAGGCCTTGTCTCCTTTCTATTCCGAGCGGCTGAAGGAGGCTCAT
GTCAGACTGTACCCATCCAGCCGCTGCACATCACAACATTTACTTAACAGAACAGTCACC
GACAACATGCTGTGTGCTGGAGACACTCCGAGCGGCGGGCCCCAGGCAAACCTTGACGA
CGCCTGCCAGGGCGATTCCGGGAGGCCCCCTGGTGTGTCTGAACGATGGCCGCATGACTTT
GGTGGGCATCATCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGACAGAAGGATGTCCCGGGTGTGTACA
CAAAGGTTACCAACTACCTAGACTGGATTTCGTGACAACATGCGACCGTGA (SEQ ID NO:7).

17. Un vector que contiene la secuencia de ADN recombinante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16.
18. El vector de acuerdo con la reivindicación 17, en donde secuencia de ADN recombinante está precedida por un promotor lac y un sitio de unión ribosómico.
19. El vector pComb3HSS que contiene el ADN recombinante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde la expresión de la proteína gpIII se suprime o inhibe al eliminar la molécula de ADN que codifica dicha proteína gpIII o mediante un codón de parada entre el gen que codifica un polipéptido que contiene el dominio Kringle 2 y el dominio de proteasa serina de la proteína activadora de plasminógeno de tejido y el gen proteína III.