

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158425-00000-0000

Fecha: 2013-07-04 16:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO PROTEINA DE FUSION ROBO1-Fc PARA USO EN EL
TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158425- -00000-0000

Fecha: 2013-07-04 16:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/073739	Fecha 2011/12/22
Publicación Internacional No.		WO 2012/085178 A1	Fecha 2012/06/28
3	TÍTULO DE LA INVENCION		
PROTEÍNA DE FUSIÓN ROBO1-FC PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 038/018, C07K 014/475			
5	SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		54 rue La Boétie, 75008 Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DOL-GLEIZES		Frédérique	Francés
2. GUEGUEN-DORBES		Geneviève	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		Paris	c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013, Paris, Francia
2. Francia		Paris	c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013, Paris, Francia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
FRANCIA		FR	1061163	2010/12/23
EUROPA		EP	11306336.6	2011/10/14
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0062712 No. 13-0062654	Fecha: 2013/06/26 Fecha: 2013/06/26	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

JGG\SDC\ID-AF245728WPCL0751

3

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>27</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>11</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>13</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional a 10 por valor \$30.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau

(43) International Publication Date

28 June 2012 (28.06.2012)



(10) International Publication Number

WO 2012/085178 A1

(51) International Patent Classification:

C07K 14/475 (2006.01) A61K 38/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/073739

(22) International Filing Date:

22 December 2011 (22.12.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1061163 23 December 2010 (23.12.2010) FR

11306336.6 14 October 2011 (14.10.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOL-GLEIZES, Frédérique [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). GUEGUEN-DORBES, Geneviève [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: RIBARD, Carin; c/o Sanofi, Patent Department, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: ROBO1-FC FUSION PROTEIN FOR USE IN THE TREATMENT OF HEPATOCARCINOMA

(57) Abstract: The present invention relates to the use a Robo1-Fc recombinant protein for treating cancer, in particular hepatocarcinoma.



WO 2012/085178 A1

Proteína de fusión Robo1-Fc para uso en el tratamiento del hepatocarcinoma

La presente invención se refiere a una proteína recombinante, Robo1-Fc, y a su uso para tratar enfermedades en las que la proteína Slit se sobreexpresa. En particular, la presente invención se refiere al uso de una proteína Robo-Fc para tratar el cáncer, en especial hepatocarcinomas. También se refiere a una
5 composición que comprende dicha proteína recombinante. Otro aspecto de la invención consiste en el uso de una molécula de Robo1-Fc como herramienta de diagnóstico para detectar la sobreexpresión de una molécula de la familia Slit en un paciente.

Los ligandos de Slit se describieron por primera vez en su papel de repeler el
10 crecimiento axonal en el desarrollo neuronal. Desde entonces, también se ha descrito la vía reguladora de Robo/Slit en la angiogénesis tumoral. De modo específico, se ha descrito la vía de Robo4/Slit2 para inhibir la respuesta de las células endoteliales a VEGF (Jones C.A. *et al.*, *Nat. Med.*, **14**, 448–453 (2008)). La regulación por la vía de Robo/Slit permite canalizar la proliferación excesiva de
15 brotes o neovasos no maduros endoteliales (angiogénesis no productiva) y hacer que maduren estos vasos. Se ha demostrado la expresión de Slit2 a nivel transcripcional en varias líneas de cáncer humanas, en particular HCT116 derivada de carcinoma de colon, Skov-3 derivada de carcinoma ovárico, HeLa derivada de cáncer cervical, MDA-MB-435 derivada de melanoma, Hec-1A derivada de cáncer
20 uterino y, por último, 769-P derivada de carcinoma renal (Stella M.C. *et al.*, *Mol. Biol. Cell.*, 2009, vol. 20, ejemplar 2, 642-657). La sobreexpresión de la proteína Slit2 también se ha demostrado en tejidos humanos derivados de carcinomas: carcinoma oral (Wang *et al.*, 2008, *Cancer Sci.*, marzo de 2008, 99 (3): 510-517), carcinoma de próstata (Latil *et al.*, 2003, *Int. J. Cancer.*, 20 de enero, 2003, 103 (3):
25 306-315), carcinoma de colon (Wang *et al.*, 2003, *Cancer Cell*, volumen 4, ejemplar 1, julio de 2003, páginas 19-29), y carcinoma hepático (Avci *et al.*, 2008, *BMC cancer*, **8**: 392). En fechas más recientes, se ha demostrado la sobreexpresión de la proteína Slit2 en muestras de endometriosis (Shen *et al.*, 2009, *AJP*, 175 (2): 479).

30 La proteína Robo1 existe como dos isoformas, a y b. El dominio extracelular de la isoforma b de la proteína Robo1 (NP_598334) comprende 5 dominios de inmunoglobulina: Ig1, Ig2, Ig3, Ig4 e Ig5. La proteína Robo interacciona con los

ligandos de Slit a nivel de los dominios Ig1 e Ig2. Liu *et al.* (2004, Mol. Cell Neurosci., 26: 232-240) han demostrado la importancia del dominio Ig2 en la interacción con Slit y en la actividad de Robo (quimiorrepulsión).

5 En la solicitud WO2003/075860 se ha descrito el uso de anticuerpos específicos para las proteínas Robo1 y Slit2. Estos anticuerpos permiten inhibir la angiogénesis tumoral.

Sin embargo, sería ventajoso proponer una estrategia alternativa para tratar el cáncer, en particular una molécula capaz de inhibir la vía de señalización de Slit2.

10 Los inventores han desarrollado una estrategia de receptores Robo1 quiméricos solubles capaces de unirse a ligandos de Slit y, por consiguiente, de inhibir la señalización intracelular de la vía de Robo/Slit. De forma sorprendente, las moléculas de Robo1-Fc según la invención tienen un efecto antiangiogénesis evitando la formación de vasos maduros y no a través de la inhibición de la proliferación de células endoteliales.

15 Los inventores han mostrado que las moléculas de Robo1-Fc también tienen un efecto antitumoral en el cáncer de pulmón y hepático.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Un objeto de la presente invención es una proteína recombinante Robo-Fc que comprende el dominio extracelular de la proteína Robo1, isoforma b, o una parte de este dominio, un región de unión (conector), y un dominio Fc de inmunoglobulina.

25 En una realización concreta, el dominio extracelular de la proteína Robo1, isoforma b, consiste en los dominios Ig1 e Ig2. Estos dominios se corresponden con el péptido de SEQ ID NO:2 codificado por la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO:1, o una secuencia que tenga al menos 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de identidad con la secuencia SEQ ID NO:2.

La proteína de fusión también comprende una región de unión, también denominada "conector". En el contexto de la presente invención, el conector hace posible proporcionar estabilidad a la proteína recombinante, en particular limitando

8

su escisión *in vivo*. Los conectores que pueden utilizarse en una molécula de Robo1-Fc son, por ejemplo, GluArgProSerPheVal y GlyGlyGlyGlySer. Los expertos en la técnica tienen los suficientes conocimientos para seleccionar un conector adecuado para este uso.

- 5 El dominio Fc de las moléculas recombinantes de Robo1-Fc según la invención se corresponde con un fragmento cristizable de una inmunoglobulina. Este fragmento Fc puede proceder de diversas inmunoglobulinas IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. Es responsable de la función efectora de la respuesta inmunológica (documento WO2008/065543).
- 10 En una realización según la invención, el dominio Fc procede de una inmunoglobulina IgG4. En una realización concreta, se ha introducido al menos una delección o mutación puntual en el dominio Fc de IgG4 para aumentar la estabilidad de la molécula, en particular estabilizando la región bisagra formada por los dos dominios Fc (Angla *et al.*, 1993, *Mol. Immunol.*, 30: 105-108), para reducir o
- 15 eliminar la actividad residual de IgG4-Fc, en particular la actividad efectora (documento WO 97/09351), y para aumentar la homogeneidad durante la producción de la proteína recombinante. En particular, se han introducido al menos dos mutaciones puntuales, preferiblemente tres mutaciones puntuales, en el dominio Fc de IgG4. En las moléculas de Robo1-Fc L1, Robo1-Fc L2 y Robo1-Fc
- 20 L3 según la invención, las mutaciones preferidas son las siguientes:
 - S241P (numeración de Kabat) para estabilizar los enlaces de puentes disulfuro en la región bisagra de Fc;
 - L248E (numeración de Kabat) para eliminar la actividad efectora residual del dominio IgG4-Fc;
- 25 - la ausencia de la lisina C-terminal para reducir la heterogeneidad de la proteína.

Las moléculas de Robo1-Fc según la invención que comprenden los dominios Ig1 e Ig2 de la isoforma b de Robo1, un conector, y un dominio IgG4 mutado, según se describió anteriormente, son Robo1-Fc L1, Robo1-Fc L2 y Robo1-Fc L3.

- 30 Robo1-Fc L1 se corresponde con la proteína de secuencia SEQ ID NO:4,

codificada por la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO:3.

Robo1-Fc L2 se corresponde con la proteína de secuencia SEQ ID NO:6, codificada por la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO:5.

Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 se diferencian en virtud de la naturaleza del conector.

- 5 Robo1-Fc L3 se corresponde con la proteína de secuencia SEQ ID NO:24, codificada por la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO:23.

10 En una realización particular de la invención, se han introducido una o más deleciones o mutaciones puntuales para aumentar la homogeneidad durante la producción. En particular, se ha truncado un aminoácido, preferiblemente dos aminoácidos, en la posición N-terminal. Esta molécula de Robo-1-Fc según la invención es la molécula de Robo1-Fc L3, en la que dos aminoácidos (Ser20 y Arg21) han sido truncados, y en la que el aminoácido Leu 22 se ha condensado con el péptido señal de la interleuquina 2.

15 La homogeneidad de las moléculas de Robo1-Fc según la invención también aumenta eliminando la Lys C-terminal tal como se ha descrito previamente.

20 Un objeto de la invención son también proteínas cuya secuencia de proteína se corresponde con las secuencias SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 o SEQ ID NO:24, o que tienen al menos 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de identidad con las secuencias SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 o SEQ ID NO:24. Estos variantes de proteínas tienen la misma actividad biológica que las proteínas que tienen la secuencia SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 o SEQ ID NO:24, en particular su capacidad para interactuar con las proteínas de la familia Slit.

25 Las proteínas Robo1-Fc según la invención pueden producirse mediante la transfección de plásmidos de expresión que codifican estas proteínas en cualquier tipo de célula adecuada para la expresión de proteínas recombinantes de eucariotas: HEK293, CHO, etc., y después se recuperan del sobrenadante del cultivo y se purifican según métodos convencionales.

La caracterización de las proteínas Robo1-Fc L1, Robo1-Fc L2 y Robo1-Fc L3 según la invención ha hecho posible confirmar que tienen las cualidades

5

requeridas para su administración como agente bioterapéutico.

Una proteína Robo1-Fc según la invención tiene la capacidad de interactuar con una proteína de la familia Slit.

5 Las proteínas Robo1-Fc según la invención reconocen de modo específico las proteínas Slit1, Slit2 y Slit3 humanas, y la proteína Slit2 murina, en particular mediante la interacción con su dominio D2. Su afinidad es similar con respecto a los 3 miembros de la familia Slit.

Otro objeto según la invención se corresponde con las moléculas de ácidos nucleicos que codifican las proteínas según la invención.

10 Por tanto, las moléculas de ácidos nucleicos que se corresponden con las secuencias SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:23, o que tienen al menos 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de identidad con las moléculas que tienen la secuencia SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:23 son parte de la invención.

15 Otro objeto según la invención consiste en el uso de una proteína Robo1-Fc según la invención para tratar enfermedades en las que una proteína de la familia Slit se sobreexpresa.

Las proteínas de la familia Slit que pueden ser la diana de Robo1-Fc según la invención son Slit1, Slit2 o Slit3.

20 Se ha mostrado que Robo1 puede interactuar con los diversos miembros de la familia Slit. Por consiguiente, resulta ventajoso señalar que las proteínas Robo1-Fc según la invención son capaces de inhibir, de modo simultáneo, las vías de señalización mediadas por Slit1, Slit2 y Slit3, lo cual puede ampliar el espectro terapéutico en comparación con los anticuerpos que son específicos sólo para una
25 de estas vías.

En otra realización, se emplea una proteína Robo1-Fc para tratar enfermedades en las que una proteína de la familia Slit se sobreexpresa, mediante la inhibición de la angiogénesis sin inhibir la proliferación de células endoteliales. Esta actividad antiangiogénica asociada a un defecto en la maduración de los vasos se denomina

“angiogénesis no productiva”.

De modo específico, los estudios experimentales han mostrado que las moléculas de Robo1-Fc según la invención son capaces de inhibir la formación de túbulos, sin inhibir la proliferación de células endoteliales. Hacen posible reducir muy
5 significativamente el volumen del tumor en un modelo murino de cáncer de pulmón.

En una realización preferida, las proteínas Robo1-Fc que pueden utilizarse para tratar enfermedades en las que una proteína Slit se sobreexpresa son Robo1-Fc L1, Robo1-Fc L2 y Robo1-Fc L3, y las moléculas que se derivan de éstas incluyen, en particular, deleciones o mutaciones puntuales encaminadas a aumentar la
10 homogeneidad durante la producción sin modificar significativamente las propiedades biológicas de estas moléculas.

En general, las enfermedades que pueden tratarse con una proteína Robo-1-Fc según la invención son todas las enfermedades en las que la inhibición de la vía de Slit puede tener un efecto terapéutico, en particular las enfermedades en las que
15 una proteína de la familia Slit se sobreexpresa, y en particular en las que Slit2 se sobreexpresa.

Puesto que las moléculas de Robo1-Fc según la invención se unen de modo específico a la molécula de Slit2, resulta interesante señalar que dichas moléculas son capaces de inhibir de modo simultáneo las dos vías en que está implicada
20 Slit2, concretamente las vías de Robo1/Slit2 y de Robo4/Slit2.

En una realización específica de la invención, las proteínas Robo1-Fc según la invención se usan para tratar el cáncer, en particular el cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal con o sin metástasis linfática, cáncer de mama, cáncer de pulmón y metástasis pulmonares, cáncer de ovarios, cáncer cervical, melanomas, cáncer renal, cáncer oral, cáncer de próstata, cáncer de hígado, etc.
25 En una realización específica, dicho cáncer es un cáncer en el que Slit2 se sobreexpresa.

En una realización particular, se emplean proteínas Robo-Fc para tratar el cáncer de pulmón.

30 En otra realización particular, las proteínas Robo-Fc se usan para tratar el cáncer

de hígado, tal como por ejemplo el hepatocarcinoma, el carcinoma hepatocelular (HCC, del inglés hepatocellular carcinoma), el carcinoma fibrolamelar (una variante patológica del carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, o angiosarcoma del hígado.

- 5 Las moléculas de Robo1-Fc según la invención también pueden utilizarse como medicamento anticancerígeno, como alternativa o como suplemento a las terapias actuales.

En particular, estas moléculas pueden administrarse en combinación (opcionalmente de modo simultáneo) con compuestos anticancerígenos.

- 10 Otro objeto de la invención se refiere a una composición que comprende una proteína Robo1-Fc según se definió anteriormente, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Las proteínas Robo1-Fc según la invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas con vista a la administración tópica, oral, parenteral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, etc. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas contienen vehículos farmacéuticamente aceptables para una formulación inyectable. En particular pueden ser disoluciones salinas estériles isotónicas (fosfato de monosodio o de disodio, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio, etc., o mezclas de estas sales), o composiciones secas, en particular liofilizadas, que mediante la adición, según sea apropiado, de agua esterilizada o de disolución salina fisiológica, permiten la formación de solutos inyectables.
- 15
20

- Otro aspecto de la invención consiste en el uso de una molécula de Robo1-Fc como herramienta de diagnóstico para detectar la sobreexpresión de una molécula de la familia Slit en un paciente. Esto es así porque se ha demostrado que la vía de Slit está implicada en muchos cánceres. El suministro de un ensayo para evaluar una perturbación en la vía de señalización de Slit es muy útil para seleccionar pacientes capaces de responder a un tratamiento basado en la administración de una molécula de Robo1-Fc.
- 25

- 30 Esta herramienta de diagnóstico puede estar en forma de un kit listo para usar, que comprende una molécula de Robo1-Fc en una forma adecuada para ponerse en

contacto con una muestra biológica procedente de un paciente (sangre, orina, biopsia tumoral) que posiblemente muestre sobreexpresión de una molécula de Slit. La molécula de Robo-Fc opcionalmente puede estar premarcada, y se detecta la combinación de Robo-Fc y Slit para evaluar un aumento en la expresión de una proteína Slit en la muestra biológica en comparación con una muestra control. Este kit puede estar en forma, por ejemplo, de un kit de ELISA.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1:** Plásmidos de expresión para las proteínas Robo1-Fc L1, Robo1-Fc L2 y Robo1-Fc L3.
- Figura 2:** Evaluación de la interacción de los variantes de la proteína de fusión Robo1-Fc con la proteína Slit2 mediante ELISA.
- Figura 3:** Afinidad de Robo1-Fc por células HEK293 que no expresan Slit2, medida mediante FACS.
- Figura 4:** Afinidad de Robo1-Fc por células HEK293 que expresan Slit2, medida mediante FACS.
- Figura 5:** Perfil farmacocinético de las proteínas Robo1-Fc después de una inyección intravenosa en ratones. **A.** Administración de Robo1-Fc L1, **B.** Administración de Robo1-Fc L2.
- Figura 6:** Efecto de la molécula de Robo1-Fc L1 en un ensayo de cocultivo con células endoteliales y células mesenquimáticas. **A.** Robo1-Fc L1 inhibe la formación de túbulos en cultivo. **B.** Robo1-Fc L1 inhibe significativamente la formación de pseudotúbulos inducida por VEGF.
- Figura 7:** Evaluación del efecto de la molécula de Robo1-Fc L1 sobre un modelo de anillo aórtico *ex vivo* en ratones. **A:** Descripción del protocolo para preparar un anillo aórtico y para medir túbulos. **B:** a. Control; b. Robo1-Fc Slit2-negativa 500 µg/ml + VEGF 10 ng/ml; c. Robo1-Fc L1 500 µg/ml + VEGF 10 ng/ml.
- Figura 8:** Peso medio tumoral (células HepG2 en el lóbulo izquierdo del hígado de ratones SCID) 28 días después de la inyección de las células, en el grupo control y en el grupo que ha recibido 4 inyecciones de Robo1-Fc a 25 mg/kg.



Figura 9: Peso medio tumoral (células Hep3B en un lóbulo del hígado de ratones SCID) 28 días después de la inyección de las células, en el grupo control y en el grupo que ha recibido 5 mg/kg de Robo1-Fc dos veces semanales.

Figura 10: Concentración de AFP plasmática en el grupo control y en el grupo que ha recibido 5 mg/kg de Robo1-Fc dos veces semanales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de proteínas Robo1-Fc

a. Construcciones que permiten la expresión de las proteínas recombinantes Robo1-Fc empleadas como agentes bioterapéuticos.

10 Las proteínas recombinantes Robo1-Fc consisten en una fusión entre los primeros dos dominios de inmunoglobulina (Ig1-Ig2) de la proteína Robo1 humana, isoforma b (NP_598334) y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G4 (hIgG4-Fc, SwissProt IGHG4_HUMAN).

Para obtener la construcción de Robo1-Fc L1, un fragmento del ADNc (SEQ ID NO:1) que se corresponde con los dominios de inmunoglobulina (Ig) Ig1 e Ig2 de esta proteína (SEQ ID NO:2), seguido de un conector GluArgProSerPheVal, se amplificó mediante PCR utilizando un banco de ADNc de corazón fetal humano (ref. HL5042T, Clontech). Este fragmento amplificado entonces se clonó en el vector de expresión eucariota pXL4904 (descrito en la figura 1), de forma que los dos dominios Ig de Robo1 se expresan como una fusión con el dominio Fc de IgG4 humana en la posición C-terminal. Se introdujeron tres mutaciones puntuales en el dominio IgG4-Fc para obtener las siguientes características: S241P (numeración de Kabat) para estabilizar los enlaces de puentes disulfuro en la región bisagra de Fc; L248E para eliminar la actividad efectora residual del dominio IgG4-Fc; la ausencia de la lisina C-terminal para reducir la heterogeneidad de la proteína. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:3. La proteína recombinante obtenida se denomina Robo1-Fc L1 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:4.

Para obtener la construcción de Robo1-Fc L2, el mismo ADNc que se corresponde con los dominios Ig1-Ig2 pero sin el conector mencionado, se clonó en el vector de

expresión eucariota pXL4909 (descrito en la figura 1), que permite la expresión de estos dominios de Ig como una fusión con el mismo dominio Fc de IgG4 que contiene las 3 mutaciones puntuales descritas en la construcción de Robo1-Fc L1, pero esta vez se introduce un conector GlyGlyGlyGlySer cadena arriba del dominio Fc. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:5. La proteína recombinante obtenida se denomina Robo1-Fc L2 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:6.

b. Construcción de las proteínas Robo1-Fc utilizadas como controles

Para obtener la construcción Robo1-Fc Slit2-negativa, el ADNc previamente clonado en el plásmido pXL4904 se modificó mediante PCR para introducir las mutaciones puntuales que permiten las sustituciones de la leucina en la posición 38 a glutamina, y la fenilalanina en la posición 89 a tirosina. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:7. La proteína recombinante obtenida se denomina Robo1-Fc Slit2-negativa, y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:8.

Para obtener la construcción Robo1-Fc heparina-negativa, el ADNc previamente clonado en el plásmido pXL4904 se modificó mediante PCR para introducir las mutaciones puntuales que permiten las sustituciones de la arginina en la posición 97 a anilina, y la lisina en la posición 98 a alanina. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:9. La proteína recombinante obtenida se denomina Robo1-Fc heparina-negativa, y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO: 10.

c. Producción de diversas proteínas Robo1-Fc

Las dos proteínas Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 se produjeron mediante la transfección transitoria en la línea HEK293 (células FreeStyle 293-F, ref. 51-0029, Invitrogen, según las recomendaciones del proveedor) utilizando los plásmidos pXL4904 y pXL4909, respectivamente, y los plásmidos auxiliares pXL4544 y pXL4551 que permiten la expresión de dos enzimas de glicosilación de N-glicanos, es decir, α -2,3-sialiltransferasa y β -1,4-galactosiltransferasa, tal como se ha descrito en la solicitud WO2008/065543. Estas proteínas también se produjeron mediante

una transfección en la línea CHO (células CHO-S , ref. 11619-012, Invitrogen, según las recomendaciones del proveedor) utilizando los plásmidos pXL4904 y pXL4909, respectivamente.

5 Las proteínas Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 expresadas en el sobrenadante del cultivo de las células HEK293 se purificaron mediante una cromatografía en una columna de afinidad de proteína A (MabSelect, ref. 17-5199-02, Amersham Biosciences) y una elución en tampón NaCl 20 mM/ácido acético 100 mM, y después se formularon en tampón PBS (ref. 14190-094, Invitrogen).

10 Las proteínas recombinantes Robo1-Fc Slit2-negativa, y Robo1-Fc heparina-negativa se produjeron y purificaron de la misma manera.

d. Caracterización fisicoquímica de las proteínas recombinantes Robo1-Fc

Los análisis de SDS-PAGE y de permeación en gel han demostrado que las proteínas son diméricas y puras en más del 96%. Un análisis de espectrometría de masas hizo posible demostrar la identidad de estas proteínas, estando el peso
15 medido de la proteína desglicosilada en total concordancia con el peso calculado *in silico*. El análisis de la composición de monosacáridos y la cuantificación de los ácidos N-glicansiálicos, según se describe en Saddic *et al.*, 2002 (Methods Mol. Biol., 194: 23-36; y Anumula *et al.*, 1998, Glycobiology, 8: 685-694) hizo posible
20 demostrar que las proteínas estaban sialiladas en un grado muy alto. Los resultados se muestran en la tabla 1. Se advertirá que el análisis N-terminal de las moléculas de Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 muestra que estas proteínas purificadas contienen una proporción variable (del 0% al 40%) de una forma con los primeros 2 restos (Ser20 y Arg21) truncados.

25

Tabla 1: Identificación de la proteína Robo1-Fc

12

	Robo1-Fc L1	Robo1-Fc L2
Peso (SDS-PAGE en condiciones reductoras)	56 kDa	55 kDa
Peso (SEC, HPLC)	180 kDa	180 kDa
Peso (LC/MS después de la desglicosilación)	48812 Da	48410 Da
Perfil de N-glicanos (HPLC)	asialoglicanos muy sialilados 21,4%	asialoglicanos muy sialilados 20,1%
Composición de monosacáridos (HPLC)	N-glicanos complejos totalmente fucosilados, sin O-glicanos	N-glicanos complejos totalmente fucosilados, sin O-glicanos

Ejemplo 2: Preparación de las proteínas Slit utilizadas como ligando

El ADNc que codifica la proteína Slit2 humana se corresponde con la proteína de referencia NP_004778. Fragmentos de este ADNc se amplificaron mediante PCR utilizando el banco de ADNc de cerebro humano (ref. 639300, Clontech).

El ADNc que se corresponde con el dominio D2 se clonó en el vector de expresión eucariota pXL4911 para expresar este dominio que contiene un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:11. La proteína recombinante obtenida se denomina Slit2-D2 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:12.

El ADNc que se corresponde con los dominios D1-D2 se clonó en el vector de expresión eucariota pXL4912 para expresar estos dos dominios que contienen un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:13. La proteína recombinante obtenida se denomina Slit2-D1D2 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:14.

El ADNc que se corresponde con la parte extracelular (Nt) de la proteína Slit2 se clonó en el vector de expresión eucariota pXL5033 para expresar esta proteína con un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para

expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:15. La proteína recombinante obtenida se denomina Slit2-N y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:16.

5 El ADNc que codifica el dominio D2 de la proteína Slit2 murina, y que se corresponde con el dominio D2 de la proteína de referencia descrita NP_848919, se obtuvo a partir del ADNc clonado en el plásmido pXL4911. Los cuatro fragmentos que han hecho posible generar las cinco mutaciones puntuales se generaron mediante PCR con pXL4911 como molde, y después estos fragmentos se emplearon como molde para amplificar el ADNc que codifica el dominio D2 completo
10 mediante PCR secuencial. La proteína porta las mutaciones Thr311Ser, Lys313Arg, Ile329Leu, Ile411Val y Pro418Ala que permiten que sea idéntica al dominio D2 de la proteína Slit2 murina. Este plásmido puede expresar el dominio D2 de la proteína Slit2 murina con un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia
15 SEQ ID NO:17. La proteína recombinante obtenida se denomina mSlit2-D2 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:18.

El ADNc que codifica la proteína Slit1 humana se corresponde con la proteína de referencia descrita NP_003052. Un fragmento de este ADNc se amplificó mediante PCR utilizando el banco de ADNc de cerebro humano (ref. 639300, Clontech). El
20 ADNc que se corresponde con el dominio D2 se clonó en el vector de expresión eucariota pXL5020 para expresar este dominio que contiene un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:19. La proteína recombinante obtenida se denomina Slit1-D2 y se corresponde con la secuencia de
25 proteína SEQ ID NO:20.

El ADNc que codifica la proteína Slit3 humana se corresponde con la proteína de referencia descrita NP_003053. Un fragmento de este ADNc se amplificó mediante PCR utilizando el banco de ADNc de cerebro humano (ref. 639300, Clontech). El
30 ADNc que se corresponde con el dominio D2 se clonó en el vector de expresión eucariota pXL5021 para expresar este dominio que contiene un marcador His en la posición C-terminal. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:21. La proteína recombinante obtenida se denomina Slit3-D2 y se corresponde con la secuencia de

proteína SEQ ID NO:22.

Las tres proteínas denominadas Slit2-D2, Slit2-D1D2 y Slit2-N se produjeron mediante una transfección transitoria en la línea HEK293 (células FreeStyle 293-F según las recomendaciones del proveedor, Invitrogen) empleando el plásmido pXL4911 (respectivamente, pXL4912 o pXL5033).

Las proteínas Slit2-D2 y Slit2-D1D2 expresadas en el sobrenadante del cultivo de las células HEK293 se purificaron mediante una cromatografía en una columna de Sepharose quelante de Ni (ref. 17-0409-03, Amersham Biosciences) y una elución en tampón imidazol, y después se formularon en tampón PBS (ref. 14190-094, Invitrogen) ajustado a NaCl 1 M. Un análisis de espectrometría de masas (LC/MS) hizo posible demostrar la identidad de estas proteínas.

Las tres proteínas denominadas mSlit2-D2, Slit1-D2 y Slit3-D2 se produjeron, purificaron y caracterizaron de una manera comparable.

Ejemplo 3: Estudio de la afinidad de las proteínas recombinantes Robo1-Fc por las proteínas Slit y por la heparina mediante tres métodos: ELISA, SPR y FACS

a. Afinidad de las proteínas Robo1-Fc por la heparina

Para determinar la afinidad de las construcciones de Robo1-Fc por la heparina, 2 mg de la proteína Robo1-Fc, purificada y formulada en fosfato 10 mM, pH 7,0, se cromatografiaron en una columna de heparina (1 ml de HiTrap Heparin-Sepharose HP, GE Heathcare) mediante una elución con un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1,5 M.

La tabla 2 indica la concentración de NaCl de 448 mM necesaria para eluir la proteína Robo1-Fc L1 según se describe en la bibliografía (Fukuhara, N. et al., 2008, J. Biol. Chem., 283, p. 16226-16234).

Tabla 2: Afinidad de Robo1-Fc por la heparina

Construcción de Robo1-Fc	Desprendimiento de la columna de heparina [NaCl], mM
Robo1-Fc L1	448
Robo1-Fc heparina-negativa	sin unión

Estos resultados muestran que la proteína Robo1-Fc heparina-negativa no se retiene en esta columna y, por tanto, ya no tiene afinidad por la heparina. Por tanto, esta proteína es un mutante heparina-negativo.

5 b. Evaluación de la interacción de los variantes de la proteína Robo1-Fc con el dominio D2 de la proteína Slit2 humana

Este ejemplo describe la interacción de los dos variantes denominados Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 con su ligando natural (en estos experimentos, el dominio D2 de la Slit2 humana) mediante un ensayo ELISA.

10 La proteína Slit2-D2 humana se unió a placas de enzimas ligados Immulon-4 (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadió un intervalo de concentraciones (de 20 µg/ml a 0,02 µg/ml) de los variantes Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2, y después se detectó mediante un anticuerpo anti-Ig humana de cabra conjugado con peroxidasa (Sigma, ref. A0170, dilución de 1:50.000). La visualización se realizó con el sustrato

15 TMB-H₂O₂ (Interchim, ref. UP664780) y las mediciones se realizaron con un lector de placas a 450 nm. Los resultados se muestran en la figura 2. Muestran que los dos variantes Robo1-Fc L1 y L2 interaccionan de modo específico con la proteína Slit2 humana (en particular con el dominio D2).

20 c. Evaluación de la interacción de la proteína Robo1-Fc con los variantes humanos de la familia Slit, concretamente Slit1 y Slit3

Este ejemplo describe la interacción de la proteína de fusión Robo1-Fc L1 con los variantes Slit1-D2, Slit2-D2 y Slit3-D2 mediante un ensayo ELISA.

El dominio D2 de los variantes de Slit humanos se unió a placas de enzimas ligados Immulon-4 (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadió un intervalo de

16

concentraciones (de 1 µg/ml a 0,001 µg/ml) de la proteína de fusión Robo1-Fc L1, y después se detectó mediante un anticuerpo anti-Ig humana de cabra conjugado con peroxidasa (Sigma, ref. A0170, dilución de 1:50.000). La visualización se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim, ref. UP664780) y las mediciones se realizaron con un lector de placas a 450 nm. De manera similar, el variante Robo1-Fc Slit2-negativa, que está mutado a nivel del sitio de unión a Slit2, se evaluó según un intervalo de concentraciones (de 20 µg/ml a 0,02 µg/ml) mediante un ensayo ELISA bajo las mismas condiciones descritas anteriormente. Los resultados se indican en la siguiente tabla 3.

10 Tabla 3: Afinidad de Robo1-Fc por los variantes humanos de la proteína Slit

Proteína Slit (ligando)	Proteína Robo1-Fc	EC50 (µg/ml)	CV (%)
Slit2-D2	Robo1-Fc L1	1,32 E-01	3,3
Slit1-D2	Robo1-Fc L1	7,88 E-02	3,9
Slit3-D2	Robo1-Fc L1	2,60 E-01	12
Slit2-D2	Robo1-Fc Slit2-negativa	1,78 E+01	18

Estos resultados demuestran que la proteína Robo1-Fc interacciona de modo específico con las tres proteínas de la familia Slit1, Slit2 y Slit3 (en particular con su dominio D2).

Además, la proteína Robo1-Fc Slit2-negativa no tiene ya afinidad por la heparina y, por tanto, es un mutante heparina-negativo.

d. Evaluación de la interacción de la proteína Robo1-Fc con la proteína Slit2 murina

Este ejemplo describe la interacción de la proteína de fusión Robo1-Fc L1 con la proteína murina mSlit2-D2 mediante un ensayo ELISA.

La proteína murina mSlit2-D2 humana se unió a una placa de enzimas ligados Immulon-4 (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadió un intervalo de concentraciones (de 2 µg/ml a 0,002 µg/ml) de la proteína de fusión Robo1-Fc L1, y

✓

después se detectó mediante un anticuerpo anti-Ig humana de cabra conjugado con peroxidasa (Sigma, ref. A0170, dilución de 1:50.000). La visualización se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim, ref. UP664780) y las mediciones se realizaron con un lector de placas a 450 nm. Los resultados se indican en la siguiente tabla 4.

5 Tabla 4 : Afinidad de Robo1-Fc L1 por la proteína Slit2 murina

Proteína estudiada	EC50 (µg/ml)	CV (%)
mSlit2-D2	2,21 E-01	18

Estos resultados demuestran que la proteína Robo1-Fc interacciona de modo específico con la proteína Slit2 murina

e. Afinidad de Robo1-Fc por la proteína Slit medida mediante SPR

10 Este ejemplo describe la determinación de la constante de afinidad de la proteína de fusión Robo1-Fc L1 con la proteína Slit2 humana (en este experimento, Slit2-D2) mediante SPR ("Surface Plasmon Resonance", resonancia de plasmón de superficie, BIAcore 2000). La interacción entre la proteína Robo1-Fc y la proteína Slit2 humana se analizó después de haber unido la proteína de fusión Robo1-Fc a
15 un chip CM5. Las mediciones cinéticas se realizaron según el protocolo de Canziani *et al.* (2004, Anal. Biochem., 325: 301-307).

Tabla 5: Constante de afinidad de Robo-Fc L1 con Slit2-D2 humana mediante SPR (análisis de estado estacionario)

Proteína	K _D (nM)
Robo1-Fc L1	32

Se llevó a cabo un segundo método, que consiste en determinar la constante de
20 afinidad entre la proteína de fusión Robo1-Fc L1 y la proteína Slit2 humana, después de haber unido la proteína Slit2-D2 al chip CM5. Las mediciones cinéticas se realizaron según el protocolo de Canziani *et al.* (2004, Anal. Biochem., 325: 301-307) utilizando el método de Scatchard según un modelo con dos sitios de unión no

equivalentes.

Tabla 6: Constante de afinidad de Robo1-Fc con Slit2-D2 humana mediante SPR según el modelo de Scatchard de dos fases

Robo1-Fc L1	K _D (nM)
Sitio de alta afinidad	K _{D1} : 1,5
Sitio de baja afinidad	K _{D2} : 160

f. Afinidad de Robo1-Fc por Slit medida mediante FACS

5 Este ejemplo describe la afinidad de la proteína Robo1-Fc en células de mamífero HEK293 que expresan Slit2.

Las células HEK293 descritas y utilizadas como en el ejemplo 1 se transfectaron con un plásmido de lastre, que no tiene ADNc que se codifique en la célula de mamífero, o el plásmido pXL4911 que codifica la proteína Slit2-D2, o el plásmido
10 pXL4912 que codifica la proteína Slit2-D1D2, o pXL5033 que codifica la proteína Slit2-N descrita en el ejemplo 2. Las células se distribuyeron en placas de 96 pocillos 48 horas después de la transfección, y la proteína Robo1-Fc se añadió en un intervalo de concentraciones de 0,01 a 3 mg/l durante 30 min a 4°C. La proteína Robo1-Fc es el agente bioterapéutico Robo1-Fc L1, o el mutante Robo1-Fc Slit2-
15 negativo, o el mutante Robo1-Fc heparina-negativo. Las células se lavaron, y el anticuerpo anti-Fc humano marcado con Alexa 488 (ref. A-11013, Invitrogen) se incubó durante 30 min a 4°C. Las células HEK293 marcadas entonces se cuantificaron mediante FACS (media geométrica).

La figura 3 describe la unión de las células HEK293 a la proteína Robo1-Fc, a través
20 de la fluorescencia medida mediante FACS en ausencia de expresión de Slit2. La proteína Robo1-Fc y también el mutante Robo1-Fc Slit2-negativo se unen a las células HEK293, mientras que el mutante Robo1-Fc heparina-negativo no se une. Por tanto, Robo1-Fc se une en parte a las células HEK293 a través de la unión de heparina en las bajas concentraciones de Robo1-Fc de 0,3 a 0,03 mg/l.

25 La figura 4 describe la unión de las células HEK293 a la proteína Robo1-Fc, a través

de la fluorescencia medida mediante FACS cuando Slit2-N se expresa mediante transfección transitoria. Sólo la proteína Robo1-Fc se une a las células HEK293 que expresan Slit2-N. Los mutantes Robo1-Fc Slit2-negativo y Robo1-Fc heparina-negativo no se unen (o prácticamente no se unen) en el intervalo de concentraciones de Robo1-Fc de 3,0 a 0,3 mg/l, comparado con la proteína Robo1-Fc L1 bioterapéutica.

La tabla 7 describe las constantes de afinidad medidas mediante FACS para la proteína Robo1-Fc cuando las proteínas Slit2-N, Slit2-D1D2 o Slit2-D2 se expresan en la línea HEK293.

10 Tabla 7: Afinidad de Robo1-Fc por la proteína Slit2 en células mediante FACS

Ligando de Robo1-Fc	Proteína expresada de modo transitorio en HEK293	K _D (nM)
Robo1-Fc L1	Slit2-N	1,2
	Slit2-D1D2	0,98
	Slit2-D2	Unión muy débil
Robo1-Fc heparina-negativa	Slit2-N	43
	Slit2-D1D2	41
Robo1-Fc Slit2-negativa	Slit2-N	sin unión

Como en los ejemplos previos, el mutante Robo1-Fc Slit2-negativo demostró ser Slit2-negativo, y el mutante Robo1-Fc heparina-negativo tiene una afinidad más débil por Slit2 que la proteína bioterapéutica.

La Robo1-Fc se une a Slit2-N y Slit2-D1D2 expresada en células HEK293 con afinidades comparables que son mejores que la afinidad con Slit2-D2.

Ejemplo 4: Propiedades farmacocinéticas de las proteínas Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2

Este ejemplo describe el perfil farmacocinético y la concentración plasmática de la

proteína Robo1-Fc inyectada una vez en ratones por vía intravenosa (iv).

Tres ratones Balb/C (para cada momento) fueron inyectados, a través de la vena caudal, con cada una de las proteínas Robo1-Fc a 2,5 mg/ml en una proporción de 100 µl/10 g (aproximadamente 25 mg/kg). En los momentos predeterminados (0,5, 1, 6, 24, 48 y 72 h después de la administración), los ratones se anestesiaron, y se tomaron muestras de sangre y se recogieron en un tubo que contenía 10 µl de citrato (CPD-A, C-4431 Sigma) y 2 µl de inhibidores de proteasas (mezcla de inhibidores de proteasas completo, Roche Molecular Biochemical). Los tubos se centrifugaron y las muestras de plasma se recogieron y se congelaron a -20 °C.

Los pocillos de las placas de 96 pocillos se revistieron con la proteína Slit2 (Slit2-D2), y las muestras de plasma, diluidas hasta 1/5000 y 1/20.000, se pusieron en contacto durante una hora a 37 °C. El anticuerpo anti-Fc humano conjugado con peroxidasa (ref. 31413, Pierce) posteriormente se incubó y después se visualizó con TMB-H₂O₂ (ref. UP664780, Interchim) y se leyó la absorbancia a 450 nm. Se preparó un intervalo de calibración con cada proteína Robo1-Fc purificada.

Las concentraciones plasmáticas de las proteínas Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L2 se representan en la figura 5. Los parámetros farmacocinéticos se describen en la siguiente tabla 8 y demuestran que la proteína es estable después de la inyección a ratones.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de las proteínas Robo1-Fc después de una inyección intravenosa en ratones.

Proteína a 25 mg/kg	C ₀ µg/ml	T _{1/2} h	AUC (0-último) µg.h/ml	AUC (0-24h) µg.h/ml	Cl ml/H/kg	Vdss ml/kg
Robo1-Fc L1	203.	158	3655	1879	2,2	470
Robo1-Fc L2	198	142	3973	2042	2,2	417

Ejemplo 5 : Descripción de la proteína bioterapéutica Robo1-Fc mejorada con

respecto a su homogeneidad en la posición N-terminal

Este ejemplo describe el plásmido de expresión, la producción y la caracterización fisicoquímica de otra proteína Robo1-Fc, denominada Robo1-Fc L3, que difiere de la proteína Robo1-Fc L1 en virtud de la ausencia de los primeros dos restos Ser20 y Arg21.

El ADNc clonado en el plásmido pXL4904 se modificó mediante PCR para eliminar los codones de Ser20 y Arg21, y para condensar el siguiente codón (Leu22) a la secuencia codificadora del péptido señal de la interleuquina 2. Entonces se generó el plásmido de expresión pXL5004, véase la figura 1. La secuencia de ADNc utilizada para expresar esta proteína recombinante se corresponde con la secuencia SEQ ID NO:23.

La proteína Robo1-Fc L3 se produjo, purificó y caracterizó según se describe en el ejemplo 1. El análisis N-terminal demuestra que esta proteína purificada es perfectamente homogénea. La proteína recombinante obtenida se denomina Robo1-Fc L3 y se corresponde con la secuencia de proteína SEQ ID NO:24.

Ejemplo 6: Evaluación de la interacción de la proteína Robo1-Fc L3 con la proteína Slit2 humana

Este ejemplo describe la interacción de la proteína de fusión Robo1-Fc L3 con la proteína Slit2 humana (Slit2-D2) mediante un ensayo ELISA.

La proteína Slit2-D2 humana se unió a placas de Immulon-4 ligado a enzimas (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadió un intervalo de concentraciones (de 1 µg/ml a 0,001 µg/ml) de la proteína de fusión Robo1-Fc L3, y después se detectó mediante un anticuerpo anti-Ig humana de cabra conjugado con peroxidasa (Sigma, ref. A0170, dilución de 1:50.000). La visualización se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim, ref. UP664780) y las mediciones se realizaron con un lector de placas a 450 nm. Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla 9.

Tabla 9: Afinidad de la proteína Robo1-Fc L3 por la proteína Slit2 – Comparación con la proteína Robo1-Fc L1

22

Proteínas estudiadas	EC50 (µg/ml)	CV (%)
Robo1-Fc L1	0,13	3,3
Robo1-Fc L3	0,17	4,4

Estos resultados muestran que las afinidades de los dos variantes Robo1-Fc L1 y Robo1-Fc L3 por la proteína Slit2-D2 son comparables.

Ejemplo 7: Evaluación de la actividad de la proteína Robo-Fc sobre la neovascularización

- 5 a. Modelo de cocultivo de fibroblastos y células endoteliales *in vitro*: actividad específica de la molécula de Robo1-Fc L1

El modelo de angiogénesis *in vitro* se corresponde con una redistribución de las células endoteliales de vena humana sobre una monocapa de fibroblastos dérmicos humanos. Brevemente, los fibroblastos (Lonza) se siembran en placas de 24 pocillos (Becton Dickinson) a 40.000 células/pocillo en 1 ml de medio. Después de 3 días de proliferación (D3), se siembran células endoteliales de vena humana (HUVEC-Lonza) sobre la monocapa de células de fibroblastos a 10.000 células/pocillo en 500 µl de medio EGM® (medio basal endotelial, Lonza) + FCS al 2% (suero de ternera fetal – Lonza) + hEGF 10 µg/ml (factor del crecimiento epidérmico humano recombinante – Lonza). Las células se estimulan con 30 ng/ml de VEGF (R&D Systems), con la molécula Robo1-Fc L1 o con un control negativo de Robo1-Fc Slit2-negativo a una concentración de 500 µg/ml (de D3 a D9). Después de 3 días, el medio se sustituye y los pocillos se estimulan según las condiciones del experimento.

- 20 Después de 2 días, las células se fijan con etanol y se marcan con un anticuerpo anti-CD31 específico para HUVEC, seguido de un anticuerpo antifosfatasa alcalina, y después se visualizaron con un sustrato de fosfatasa alcalina (D11). Se realiza la cuantificación de los túbulos marcados con el anticuerpo anti-CD31 mediante adquisiciones de imágenes bajo un microscopio (objetivo ×4) y se analiza la longitud de los pseudotúbulos utilizando un programa informático de análisis de
- 25

imágenes (programa informático Biocom Visiolab 2000) (figura 6).

En este ensayo de angiogénesis *in vitro*, Robo1-Fc L1 (500 µg/ml) muestra una actividad inhibidora sobre la formación de túbulos formados por las HUVEC. Esta inhibición es del 82% y es estadísticamente significativa comparada con el efecto
5 obtenido con la molécula Robo1-Fc Slit2-negativa (control negativo).

b. Modelo de anillo aórtico de ratón *ex vivo*: actividad específica de la molécula de Robo1-Fc L1

La molécula de Robo1-Fc L1 se evaluó en un modelo de anillo aórtico de ratón. Brevemente, se retiran y se limpian aortas de ratón, y se cortan en secciones de
10 1 mm (D0). Estos anillos se introducen en colágeno de rata en presencia de VEGF a 10 ng/ml, de la molécula de Robo1-Fc L1 a la concentración de 500 µg/ml, o del control negativo de Robo1-Fc Slit2-negativo a la concentración de 500 µg/ml. Se
formarán túbulos a partir del anillo, imitando con ello la formación de neovasos *in vitro*. Después de 6 días se realiza la cuantificación de los túbulos marcados
15 mediante adquisiciones de imágenes bajo un microscopio (objetivo ×3) (figura 7A) y se analiza la longitud de los pseudotúbulos utilizando un programa informático de análisis de imágenes (programa informático Biocom Visiolab 2000) (figura 7).

Bajo estas condiciones experimentales, Robo1-Fc L1 (500 µg/ml) muestra una fuerte actividad inhibidora sobre la formación de los túbulos formados, en
20 comparación con la molécula de Robo1-Fc Slit2-negativa utilizada como control negativo.

Estos resultados sugieren que Robo1-Fc L1 es capaz de inhibir la formación de neovasos sin inhibir la proliferación de células endoteliales. Esta actividad antiangiogénica asociada a un defecto en la maduración de los vasos se denomina
25 "angiogénesis no productiva".

Ejemplo 8: Evaluación de la proteína Robo1-Fc L1 en un modelo de tumor de pulmón en ratones

La molécula de Robo1-Fc L1 se evaluó en un modelo de un tumor de cáncer de pulmón en ratones C57/Bl6.

24

a. Modelo de tumor de pulmón murino

Para establecer el modelo de tumor de pulmón murino se anestesiaron ratones hembra de 8 semanas C57/Bl6. El área al nivel de la escápula izquierda se afeitó y se desinfectó. Se realiza una incisión de 1 cm por encima de la escápula.

- 5 Las células que se van a inyectar se derivan de una línea tumoral de carcinoma de pulmón de Lewis (ATCC, CRL-1642). Las células se mezclan con Matrigel® en una proporción de 1 vol de Matrigel a 4 vol de células. La concentración de células era de 62.500 células/ml. Las células se inyectaron en el pulmón a una tasa de 20 µl por ratón, y después la herida se suturó.
- 10 Después de 23 días, los ratones se eutanizaron. Se abrió la caja torácica y se retiraron el pulmón izquierdo y los nódulos linfáticos mediastinales. El tumor presente en el pulmón izquierdo se midió utilizando una regla calibradora electrónica para determinar el volumen tumoral según la fórmula: $l2 \times L \times 0,52$. Los nódulos linfáticos mediastinales se pesan. Los resultados se expresan como valor
- 15 medio $\pm$ desviación estándar de la media. El análisis estadístico se realizó mediante un ensayo de Student paramétrico.

b. Tratamiento de los ratones que portan un tumor de pulmón con la proteína recombinante Robo1-Fc

- El tratamiento que emplea la proteína Robo1-Fc se realizó como sigue: una
- 20 preparación que contenía la proteína Robo1-Fc se inyectó a la dosis de 25 mg/kg/día, por vía intravenosa, en D10, D14, D17 y D21 después de la inyección de las células tumorales. Al grupo control se le inyectó tampón PBS (10 ml/kg).

c. Resultados

- 25 En D23, el volumen medio de los tumores obtenidos en el grupo tratado con la proteína recombinante Robo1-Fc era $21,45 \pm 2,16 \text{ mm}^3$; el volumen medio de los tumores obtenidos en el grupo control era $39,93 \pm 8,41 \text{ mm}^3$. La reducción en el volumen de los tumores en los animales tratados con la proteína Robo1-Fc es 46%. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El peso medio de
- 30 los nódulos linfáticos mediastinales (nódulos linfáticos metastásicos) obtenidos en

25 ✓

el grupo tratado con la proteína Robo1-Fc es $12,50 \pm 1,26$ mg. El peso medio de los nódulos linfáticos mediastinales obtenidos en el grupo control es $30,67 \pm 7,69$ mg. La reducción en el peso de los nódulos linfáticos mediastinales para el grupo tratado con la proteína Robo1-Fc es 59% en el límite de la significancia ($p = 0,07$).

Ejemplo 9: Evaluación de la proteína Robo1-Fc L1 en dos modelos de hepatocarcinoma humano

La molécula de Robo1-Fc L1 se evaluó en dos modelos de hepatocarcinoma humano en ratones SCID.

10 A. Modelo ortotópico de hepatocarcinoma humano en ratones SCID utilizando la línea celular HepG2

a. Descripción del modelo

Ratones SCID hembra se anestesiaron (con una mezcla de quetamina/xilazina) y se afeita el área de la incisión. La piel se limpia y se desinfecta antes de realizar una incisión subcostal de 1 cm en la piel y en la pared muscular. Una parte del lóbulo del hígado se extra cuidadosamente del peritoneo para realizar la inyección de las células. Se inyecta un volumen de 50 μ l de la suspensión celular (HepG2 procedente de ATCC, células de hepatoblastoma humano mezcladas con Matrigel® a 40×10^6 células/ml) en el lóbulo izquierdo. El lóbulo se devuelve a la cavidad abdominal. El peritoneo se cierra con pegamento quirúrgico y después la piel se sutura con grapas. Los ratones se tratan con Robo1-Fc solubilizado en PBS a 25 mg/kg, mediante una inyección intraperitoneal dos veces semanales. El tratamiento comienza dos semanas después de la implantación de las células. Cuatro semanas después de la inoculación de las células, los animales se sacrifican para realizar la autopsia.

b. Tratamiento de los ratones que portan un hepatocarcinoma humano con la proteína recombinante Robo1-Fc

Se evaluó la Robo1-Fc en este modelo con un tratamiento de dos veces semanales a la dosis de 25 mg/kg. Se mide el peso de los ratones en el primer día y en el último día del protocolo. Se mide el peso de los tumores 28 días después

26

de la inyección de las células, después de sacrificar a los animales;

c. Resultados

El crecimiento del tumor conduce a una considerable pérdida de peso en los animales control durante el protocolo, mientras que los animales tratados con Robo1-Fc tienen el mismo peso al final del experimento (tabla 10). Al final del experimento, después de 4 inyecciones intraperitoneales de Robo1-Fc, el peso medio tumoral en el grupo tratado con Robo-1-Fc se reduce significativamente en 30% ($p < 0,05$), en comparación con el grupo control que recibió inyecciones de disolvente (figura 8).

10 Tabla 10: Peso de los animales al principio y al final del protocolo

Peso medio de los ratones (g)		
Media (+/- desviación estándar de la media)	D0	D28
Control (n = 11)	19,24 ± 0,48	16,46 ± 0,54
Robo1-Fc (n = 13)	19,17 ± 0,31	19,07 ± 0,63

B. Modelo ortotópico de hepatocarcinoma humano en ratones SCID utilizando la línea celular Hep3B

a. Descripción del modelo

15 En este modelo de HCC, se empleó la línea celular Hep3B. Esta línea de células tumorales es una línea celular comercial (de ATCC) que procede de un hepatoblastoma de un paciente joven. Se empleó el mismo protocolo de inyección de células que el descrito previamente en el ejemplo 9 A a). La concentración inicial de células era $2 \cdot 10^6$ en un volumen inyectado de 50 μ l.

20 b. Tratamiento de ratones que portan tumores Hep3B con Robo1-Fc

Se evaluó la Robo1-Fc en este modelo mediante un tratamiento de dos veces semanales a 5 mg/kg. Los ratones se pesaron antes del tratamiento y cada vez antes del siguiente tratamiento para ajustar la dosificación con el volumen inyectado. Los ratones también se pesaron el último día del protocolo, antes del sacrificio. El lóbulo con el tumor se midió después del sacrificio en el último día del protocolo. Además, antes del sacrificio, se retiró sangre de los ratones y se rechazó el suero para la determinación de la α -fetoproteína (AFP); la AFP es segregada por las células del cáncer hepático y en la actualidad se acepta como biomarcador del desarrollo del HCC en seres humanos (Fimus *et al.*, 2004, *Mol. Diagn.*, 8(4):207-212, Review).

c. Resultados

Los ratones no ganaron peso durante el desarrollo tumoral durante 35 días. El tratamiento de Robo1-Fc a 5 mg/kg no mostró ningún efecto sobre el peso de los ratones (tabla 11). Al final del experimento, el peso tumoral medio del grupo control fue de 895 ± 156 mg, y el peso tumoral medio del grupo tratado con Robo1-Fc fue de 483 ± 55 mg (figura 9). El tratamiento con Robo1-Fc indujo una significativa reducción de la carga tumoral del 46%.

Además, la concentración de AFP plasmática fue de 316 ± 73 μ g/ml en los ratones que portan tumores control, y de 139 ± 28 μ g/ml en los ratones tratados con Robo1-Fc, mostrando una inhibición del 56% de la AFP plasmática en animales tratados (figura 10). Esta inhibición de la AFP plasmática se correlaciona bien con la actividad antitumoral de Robo1-Fc.

Tabla 11 : Peso de los ratones al principio y al final del protocolo

Peso de los ratones Media +/- m.e.e	D0	D35
Grupo control (n = 14)	$19,08 \pm 0,30$	$19,12 \pm 0,76$
Grupo de Robo1-Fc (n = 14)	$19,36 \pm 0,36$	$20,37 \pm 0,31$

REIVINDICACIONES

1. Proteína recombinante que comprende el dominio extracelular derivado de la proteína Robo1 o una parte de este dominio, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 5 2. Proteína recombinante para uso según la reivindicación 1, en donde dicho cáncer es hepatocarcinoma.
3. Proteína recombinante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que no inhibe la proliferación de células endoteliales.
- 10 4. Proteína recombinante para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho dominio extracelular es un dominio extracelular derivado de la isoforma b de la proteína Robo1.
5. Proteína recombinante para uso según la reivindicación 4, en la que el dominio extracelular de Robo1 o una parte del mismo consiste en los dominios de inmunoglobulina Ig1 e Ig2 de dicho dominio extracelular.
- 15 6. Proteína recombinante para uso según la reivindicación 5, en la que el dominio extracelular de Robo1 tiene al menos 80% de identidad con la secuencia SEQ ID NO:2.
- 20 7. Proteína recombinante para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha proteína además comprende un conector y un dominio Fc de inmunoglobulina.
8. Proteína recombinante para su uso según la reivindicación 7, en la que el dominio Fc procede de una inmunoglobulina humana G4.
- 25 9. Proteína recombinante para su uso según la reivindicación 8, en la que el dominio Fc contiene las mutaciones S241P y L248E, y en la que la lisina localizada en la posición C-terminal está ausente.
10. Proteína recombinante para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuya secuencia tiene al menos 80% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:6, o SEQ ID NO: 24.

11. Proteína recombinante para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuya secuencia es la secuencia SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:6, o SEQ ID NO: 24.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de una proteína Robo1-Fc para tratar el cáncer, en particular hepatocarcinomas.

Fig 1

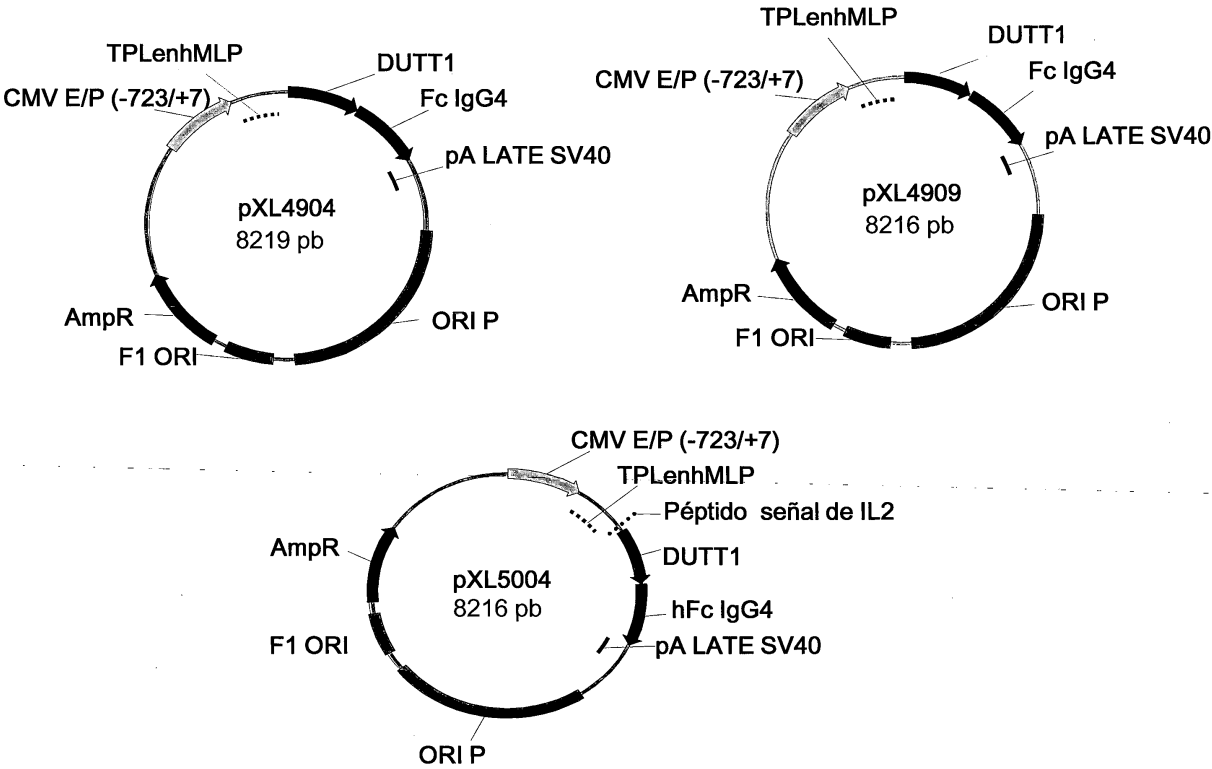


Fig 2

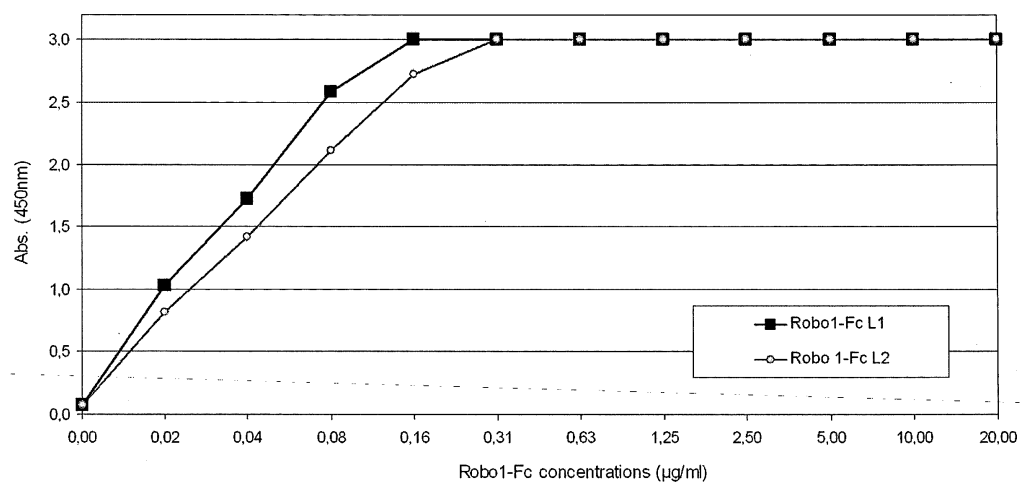


Fig 3

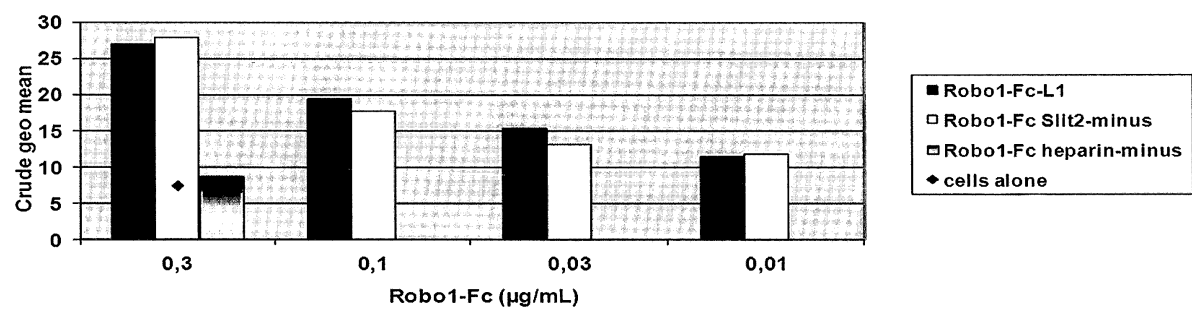


Fig 4

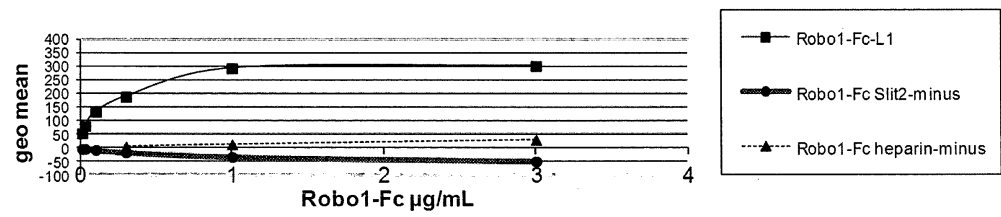


Fig 5-A

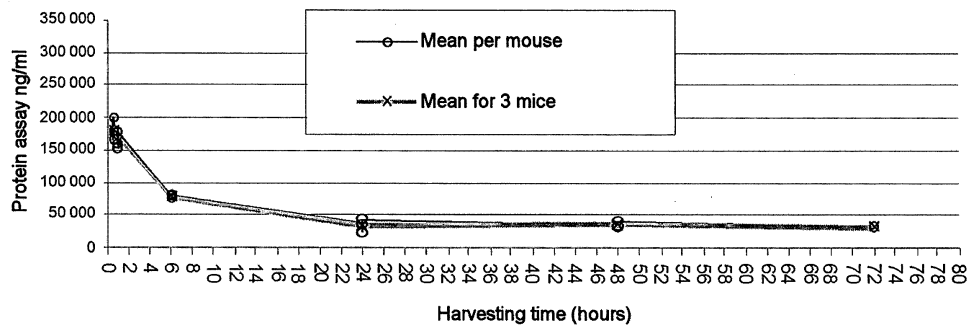


Fig 5-B

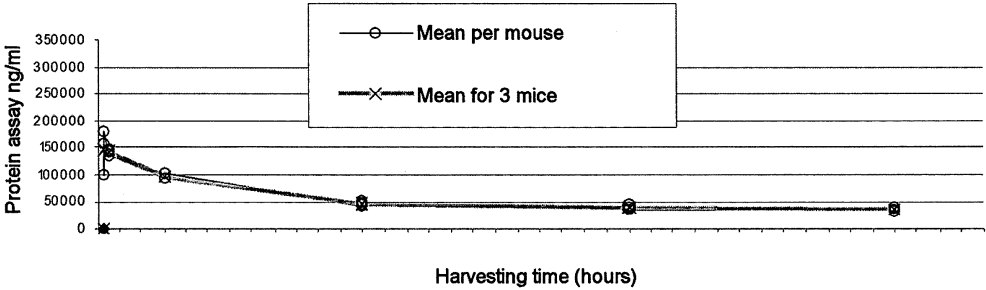


Fig 6-A

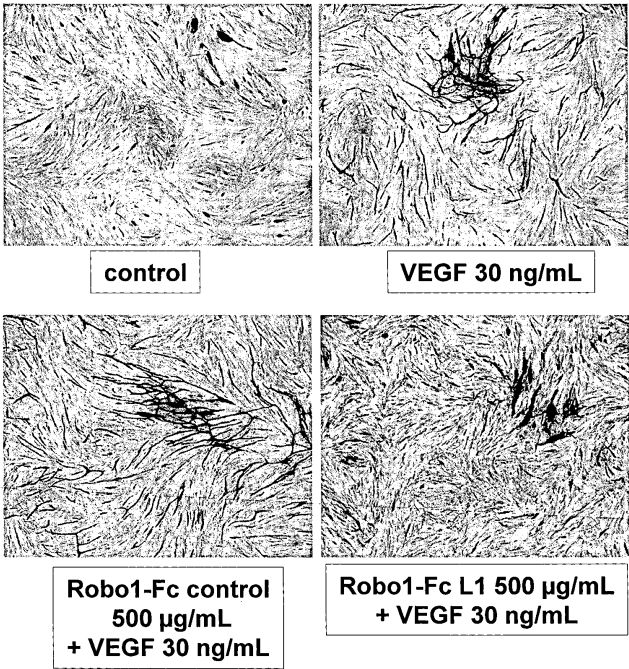


Fig 6-B

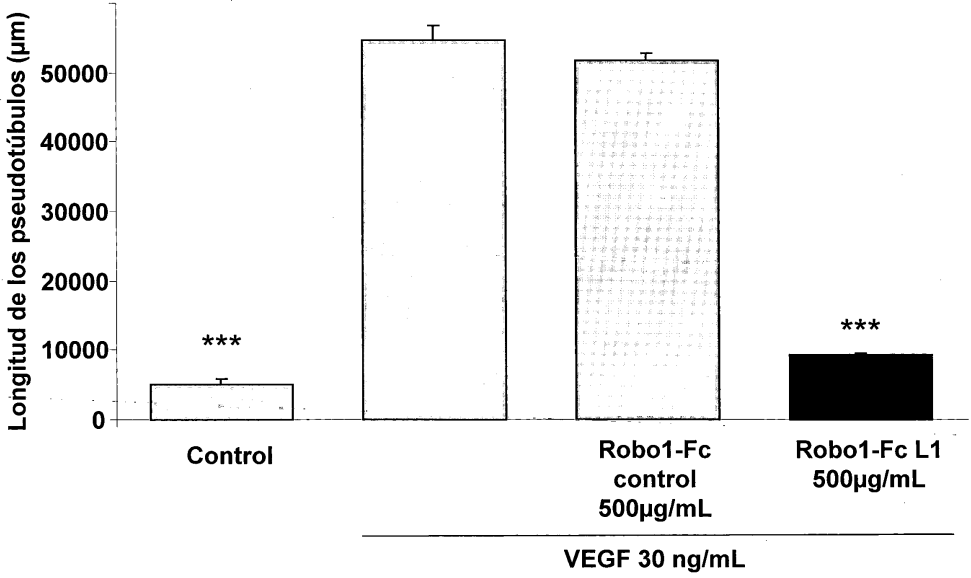


Fig 7-A

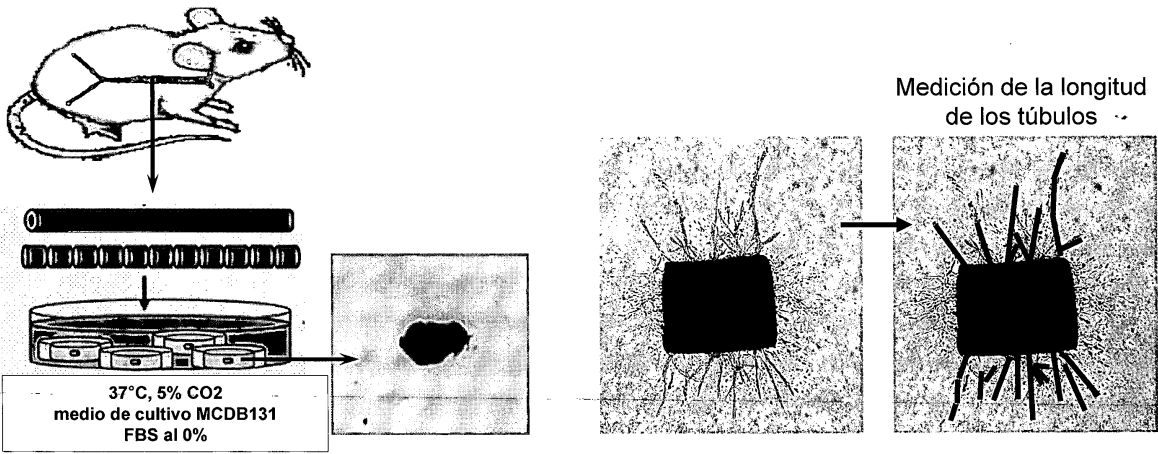


Fig 7-B

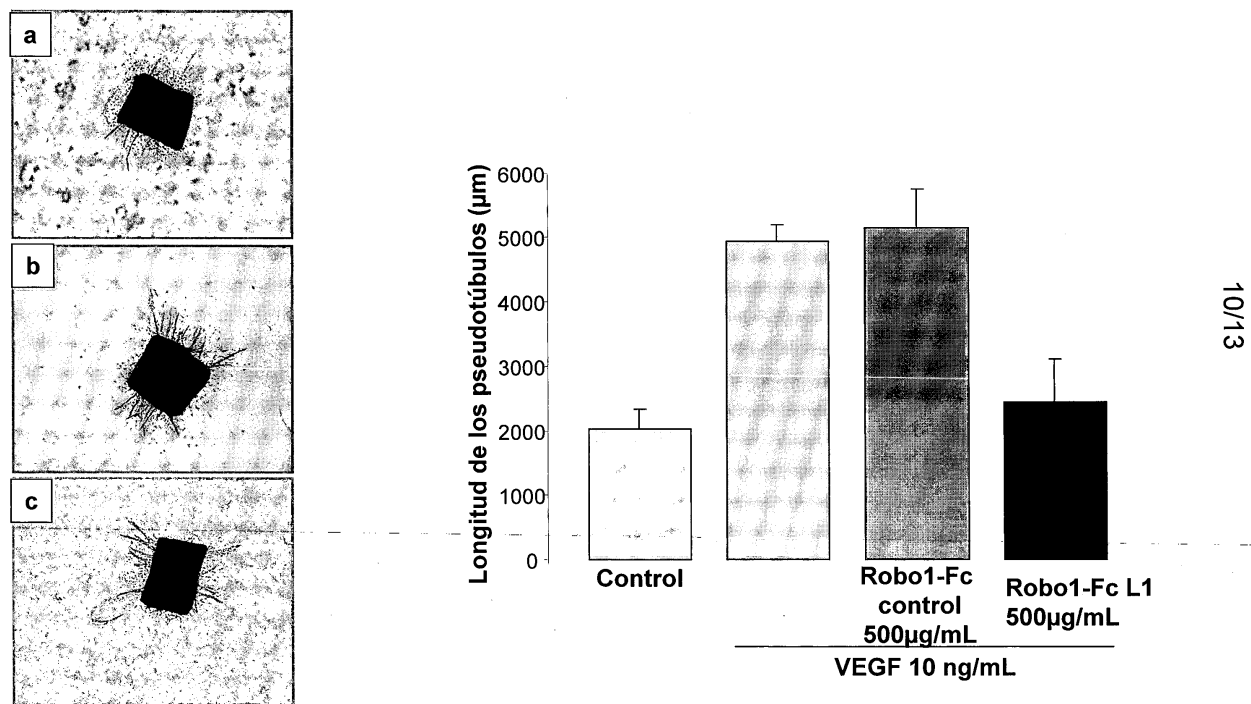
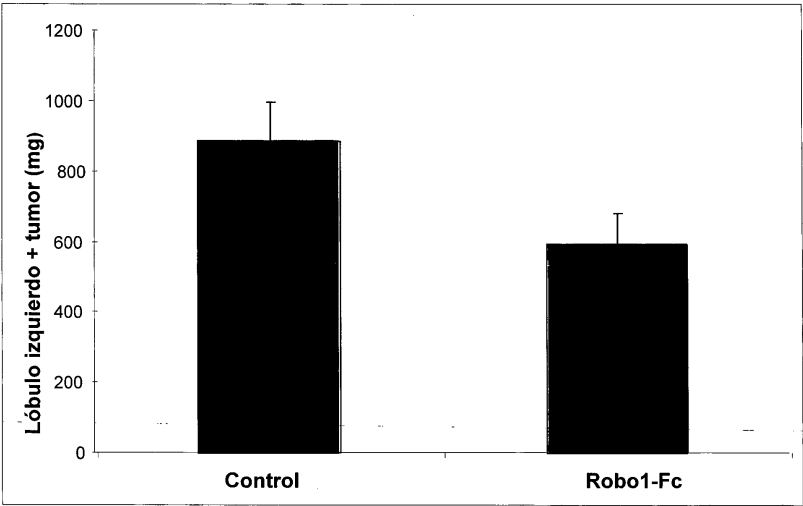


Fig 8



5

Fig 9

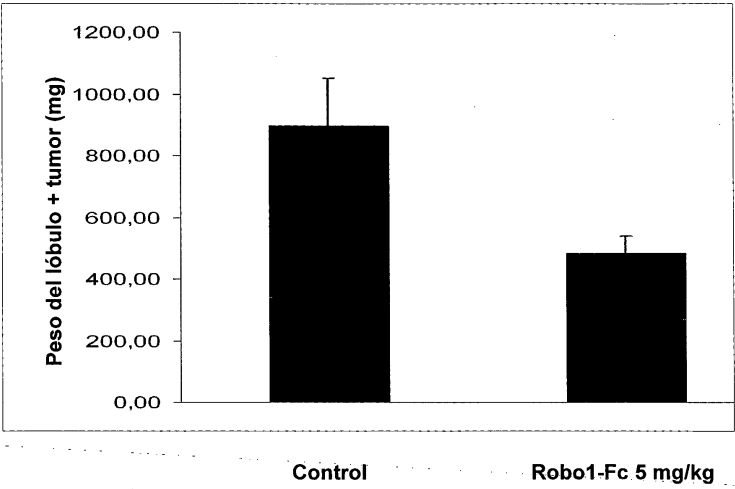
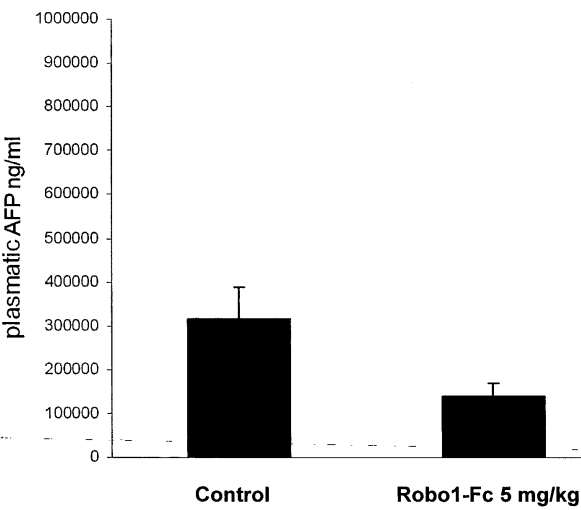


Fig 10



13/13

42

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
LISTA DE SECUENCIAS

<110> SANOFI

<120> Proteína de fusión Robo1-Fc para uso en el tratamiento del hepatocarcinoma

<130> FR2010-090 PCT

<160> 24

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 660

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(660)

<400> 1

atg	att	gcg	gag	ccc	gct	cac	ttt	tac	ctg	ttt	gga	tta	ata	tgt	ctc	48
Met	Ile	Ala	Glu	Pro	Ala	His	Phe	Tyr	Leu	Phe	Gly	Leu	Ile	Cys	Leu	
1				5					10					15		

tgt	tca	ggc	tcc	cgt	ctt	cgt	cag	gaa	gat	ttt	cca	cct	cgc	att	gtt	96
Cys	Ser	Gly	Ser	Arg	Leu	Arg	Gln	Glu	Asp	Phe	Pro	Pro	Arg	Ile	Val	
			20					25					30			

gaa	cac	cct	tca	gac	ctg	att	gtc	tca	aaa	gga	gaa	cct	gca	act	ttg	144
Glu	His	Pro	Ser	Asp	Leu	Ile	Val	Ser	Lys	Gly	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	
		35					40					45				

aac	tgc	aaa	gct	gaa	ggc	cgc	ccc	aca	ccc	act	att	gaa	tg	tac	aaa	192
Asn	Cys	Lys	Ala	Glu	Gly	Arg	Pro	Thr	Pro	Thr	Ile	Glu	Trp	Tyr	Lys	
	50					55					60					

ggg	gga	gag	aga	gtg	gag	aca	gac	aaa	gat	gac	cct	cgc	tca	cac	cga	240
Gly	Gly	Glu	Arg	Val	Glu	Thr	Asp	Lys	Asp	Asp	Pro	Arg	Ser	His	Arg	
65				70					75						80	

atg	ttg	ctg	ccg	agt	gga	tct	tta	ttt	ttc	tta	cgt	ata	gta	cat	gga	288
Met	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Ser	Leu	Phe	Phe	Leu	Arg	Ile	Val	His	Gly	
				85					90					95		

cgg	aaa	agt	aga	cct	gat	gaa	gga	gtc	tat	gtc	tgt	gta	gca	agg	aat	336
Arg	Lys	Ser	Arg	Pro	Asp	Glu	Gly	Val	Tyr	Val	Cys	Val	Ala	Arg	Asn	
			100					105					110			

tac	ctt	gga	gag	gct	gtg	agc	cac	aat	gca	tcg	ctg	gaa	gta	gcc	ata	384
Tyr	Leu	Gly	Glu	Ala	Val	Ser	His	Asn	Ala	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Ile	
		115					120					125				

ctt	cgg	gat	gac	ttc	aga	caa	aac	cct	tcg	gat	gtc	atg	gtt	gca	gta	432
Leu	Arg	Asp	Asp	Phe	Arg	Gln	Asn	Pro	Ser	Asp	Val	Met	Val	Ala	Val	
	130					135					140					

gga	gag	cct	gca	gta	atg	gaa	tgc	caa	cct	cca	cga	ggc	cat	cct	gag	480
Gly	Glu	Pro	Ala	Val	Met	Glu	Cys	Gln	Pro	Pro	Arg	Gly	His	Pro	Glu	
145					150				155						160	

ccc	acc	att	tca	tg	aag	aaa	gat	ggc	tct	cca	ctg	gat	gat	aaa	gat	528
Pro	Thr	Ile	Ser	Trp	Lys	Lys	Asp	Gly	Ser	Pro	Leu	Asp	Asp	Lys	Asp	
				165					170					175		

gaa	aga	ata	act	ata	cga	gga	gga	aag	ctc	atg	atc	act	tac	acc	cgt	576
Glu	Arg	Ile	Thr	Ile	Arg	Gly	Gly	Lys	Leu	Met	Ile	Thr	Tyr	Thr	Arg	
			180					185					190			

aaa	agt	gac	gct	ggc	aaa	tat	gtt	tgt	gtt	ggt	acc	aat	atg	gtt	ggg	624
Lys	Ser	Asp	Ala	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Gly	Thr	Asn	Met	Val	Gly	
		195					200					205				

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

660

gaa cgt gag agt gaa gta gcc gag ctg act gtc tta
Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu
210 215 220

<210> 2
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
1 5 10 15

Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
20 25 30

Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
35 40 45

Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
50 55 60

Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg
65 70 75 80

Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly
85 90 95

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

Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
115 120 125

Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
130 135 140

Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
145 150 155 160

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

Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg
180 185 190

Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly
195 200 205

Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu
210 215 220

<210> 3
<211> 1365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1365)

<400> 3

atg att gcg gag ccc gct cac ttt tac ctg ttt gga tta ata tgt ctc	48
Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu	
1 5 10 15	
tgt tca ggc tcc cgt ctt cgt cag gaa gat ttt cca cct cgc att gtt	96
Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val	
20 25 30	
gaa cac cct tca gac ctg att gtc tca aaa gga gaa cct gca act ttg	144
Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu	
35 40 45	
aac tgc aaa gct gaa ggc cgc ccc aca ccc act att gaa tgg tac aaa	192
Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys	
50 55 60	
ggg gga gag aga gtg gag aca gac aaa gat gac cct cgc tca cac cga	240
Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg	
65 70 75 80	
atg ttg ctg ccg agt gga tct tta ttt ttc tta cgt ata gta cat gga	288
Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly	
85 90 95	
cgg aaa agt aga cct gat gaa gga gtc tat gtc tgt gta gca agg aat	336
Arg Lys Ser Arg Pro Asp Glu Gly Val Tyr Val Cys Val Ala Arg Asn	
100 105 110	
tac ctt gga gag gct gtg agc cac aat gca tcg ctg gaa gta gcc ata	384
Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile	
115 120 125	
ctt cgg gat gac ttc aga caa aac cct tcg gat gtc atg gtt gca gta	432
Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val	
130 135 140	
gga gag cct gca gta atg gaa tgc caa cct cca cga ggc cat cct gag	480
Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu	
145 150 155 160	
ccc acc att tca tgg aag aaa gat ggc tct cca ctg gat gat aaa gat	528
Pro Thr Ile Ser Trp Lys Lys Asp Gly Ser Pro Leu Asp Asp Lys Asp	
165 170 175	
gaa aga ata act ata cga gga gga aag ctc atg atc act tac acc cgt	576
Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg	
180 185 190	
aaa agt gac gct ggc aaa tat gtt tgt gtt ggt acc aat atg gtt ggg	624
Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly	
195 200 205	
gaa cgt gag agt gaa gta gcc gag ctg act gtc tta gag aga cca tca	672
Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Glu Arg Pro Ser	
210 215 220	
ttt gtg gag tcc aag tac ggc cct cct tgc cct ccc tgc cct gcc cct	720
Phe Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
225 230 235 240	
gag ttc gag ggc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct aag cct aag	768
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
245 250 255	
gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt gtg gtg gtg	816
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	
260 265 270	
gac gtg tcc cag gag gac cct gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac	864
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp	

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

275	280	285	
ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag cct cgg gag gag cag ttc Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 290 295 300			912
aat tcc acc tac cgg gtg gtg tct gtg ctg acc gtg ctg cac cag gac Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp 305 310 315 320			960
tgg ctg aac ggc aaa gaa tac aag tgt aag gtc tcc aac aag ggc ctg Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu 325 330 335			1008
ccc tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc aag gcc aag ggc cag cct agg Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg 340 345 350			1056
gag cct cag gtg tac acc ctg cct cct agc cag gaa gag atg acc aag Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Met Thr Lys 355 360 365			1104
aac cag gtg tcc ctg acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac cct tcc gac Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 370 375 380			1152
atc gcc gtg gag tgg gag tcc aac ggc cag cct gag aac aac tac aag Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 385 390 395 400			1200
acc acc cct cct gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctg tac tcc Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser 405 410 415			1248
agg ctg acc gtg gac aag tcc cgg tgg cag gag ggc aac gtc ttt tcc Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser 420 425 430			1296
tgc tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag tcc Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser 435 440 445			1344
ctg tcc ctg tct ctg ggc tga Leu Ser Leu Ser Leu Gly			1365

<210> 4
<211> 454
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
1 5 10 15

Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
20 25 30

Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
35 40 45

Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
50 55 60

Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg
65 70 75 80

Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
85 90 95

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

Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
115 120 125

Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
130 135 140

Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
145 150 155 160

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

Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg
180 185 190

Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly
195 200 205

Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Glu Arg Pro Ser
210 215 220

Phe Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 450

<210> 5
 <211> 1362
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1362)

<400> 5
 atg att gcg gag ccc gct cac ttt tac ctg ttt gga tta ata tgt ctc 48
 Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
 1 5 10 15

tgt tca ggc tcc cgt ctt cgt cag gaa gat ttt cca cct cgc att gtt 96
 Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
 20 25 30

gaa cac cct tca gac ctg att gtc tca aaa gga gaa cct gca act ttg 144
 Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
 35 40 45

aac tgc aaa gct gaa ggc cgc ccc aca ccc act att gaa tgg tac aaa 192
 Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
 50 55 60

ggg gga gag aga gtg gag aca gac aaa gat gac cct cgc tca cac cga 240
 Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg
 65 70 75 80

atg ttg ctg ccg agt gga tct tta ttt ttc tta cgt ata gta cat gga 288
 Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly
 85 90 95

cgg aaa agt aga cct gat gaa gga gtc tat gtc tgt gta gca agg aat 336
 Arg Lys Ser Arg Pro Asp Glu Gly Val Tyr Val Cys Val Ala Arg Asn
 100 105 110

tac ctt gga gag gct gtg agc cac aat gca tcg ctg gaa gta gcc ata 384
 Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
 115 120 125

ctt cgg gat gac ttc aga caa aac cct tcg gat gtc atg gtt gca gta 432
 Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
 130 135 140

gga gag cct gca gta atg gaa tgc caa cct cca cga ggc cat cct gag 480
 Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
 145 150 155 160

ccc acc att tca tgg aag aaa gat ggc tct cca ctg gat gat aaa gat 528
 Pro Thr Ile Ser Trp Lys Lys Asp Gly Ser Pro Leu Asp Asp Lys Asp
 165 170 175

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6																	
gaa Glu	aga Arg	ata Ile	act Thr 180	ata Ile	cga Arg	gga Gly	gga Gly	aag Lys 185	ctc Leu	atg Met	atc Ile	act Thr	tac Tyr 190	acc Thr	cgt Arg		576
aaa Lys	agt Ser	gac Asp 195	gct Ala	ggc Gly	aaa Lys	tat Tyr	gtt Val 200	tgt Cys	gtt Val	ggt Gly	acc Thr	aat Asn 205	atg Met	gtt Val	ggg Gly		624
gaa Glu	cgt Arg 210	gag Glu	agt Ser	gaa Glu	gta Val	gcc Ala 215	gag Glu	ctg Leu	act Thr	gtc Val	tta Leu 220	gga Gly	ggc Gly	gga Gly	gga Gly		672
tcc Ser 225	gag Glu	tcc Ser	aag Lys	tac Tyr	ggc Gly 230	cct Pro	cct Pro	tgc Cys	cct Pro	ccc Pro 235	tgc Cys	cct Pro	gcc Ala	cct Pro	gag Glu 240		720
ttc Phe	gag Glu	ggc Gly	gga Gly	cct Pro 245	agc Ser	gtg Val	ttc Phe	ctg Leu	ttc Phe 250	cct Pro	cct Pro	aag Lys	cct Pro	aag Lys 255	gac Asp		768
acc Thr	ctg Leu	atg Met	atc Ile 260	tcc Ser	cgg Arg	acc Thr	cct Pro	gag Glu 265	gtg Val	acc Thr	tgt Cys	gtg Val	gtg Val 270	gtg Val	gac Asp		816
gtg Val	tcc Ser	cag Gln 275	gag Glu	gac Asp	cct Pro	gag Glu	gtc Val 280	cag Gln	ttc Phe	aac Asn	tgg Trp	tac Tyr 285	gtg Val	gac Asp	ggc Gly		864
gtg Val 290	gag Glu	gtg Val	cac His	aac Asn	gcc Ala	aag Lys 295	acc Thr	aag Lys	cct Pro	cgg Arg	gag Glu 300	gag Glu	cag Gln	ttc Phe	aat Asn		912
tcc Ser 305	acc Thr	tac Tyr	cgg Arg	gtg Val	gtg Val 310	tct Ser	gtg Val	ctg Leu	acc Thr	gtg Val 315	ctg Leu	cac His	cag Gln	gac Asp	tgg Trp 320		960
ctg Leu	aac Asn	ggc Gly	aaa Lys	gaa Glu 325	tac Tyr	aag Lys	tgt Cys	aag Lys	gtc Val 330	tcc Ser	aac Asn	aag Lys	ggc Gly	ctg Leu 335	ccc Pro		1008
tcc Ser	tcc Ser	atc Ile	gag Glu 340	aaa Lys	acc Thr	atc Ile	tcc Ser	aag Lys 345	gcc Ala	aag Lys	ggc Gly	cag Gln	cct Pro 350	agg Arg	gag Glu		1056
cct Pro	cag Gln 355	gtg Val	tac Tyr	acc Thr	ctg Leu	cct Pro	cct Pro 360	agc Ser	cag Gln	gaa Glu	gag Glu	atg Met 365	acc Thr	aag Lys	aac Asn		1104
cag Gln 370	gtg Val	tcc Ser	ctg Leu	acc Thr	tgt Cys	ctg Leu 375	gtg Val	aag Lys	ggc Gly	ttc Phe	tac Tyr 380	cct Pro	tcc Ser	gac Asp	atc Ile		1152
gcc Ala 385	gtg Val	gag Glu	tgg Trp	gag Glu	tcc Ser 390	aac Asn	ggc Gly	cag Gln	cct Pro	gag Glu 395	aac Asn	aac Asn	tac Tyr	aag Lys	acc Thr 400		1200
acc Thr	cct Pro	cct Pro	gtg Val	ctg Leu 405	gac Asp	tcc Ser	gac Asp	ggc Gly	tcc Ser 410	ttc Phe	ttc Phe	ctg Leu	tac Tyr	tcc Ser 415	agg Arg		1248
ctg Leu	acc Thr	gtg Val	gac Asp 420	aag Lys	tcc Ser	cgg Arg	tgg Trp	cag Gln 425	gag Glu	ggc Gly	aac Asn	gtc Val	ttt Phe 430	tcc Ser	tgc Cys		1296
tcc Ser	gtg Val	atg Met 435	cac His	gag Glu	gcc Ala	ctg Leu	cac His 440	aac Asn	cac His	tac Tyr	acc Thr	cag Gln 445	aag Lys	tcc Ser	ctg Leu		1344
tcc Ser	ctg Leu 450	tct Ser	ctg Leu	ggc Gly	tga												1362

<210> 6
<211> 453

55

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
1 5 10 15

Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
20 25 30

Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
35 40 45

Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
50 55 60

Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg
65 70 75 80

Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly
85 90 95

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

Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
115 120 125

Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
130 135 140

Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
145 150 155 160

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

Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg
180 185 190

Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly
195 200 205

Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly
450

<210> 7
<211> 1365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1365)

<400> 7
atg att gcg gag ccc gct cac ttt tac ctg ttt gga tta ata tgt ctc 48
Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
1 5 10 15

tgt tca ggc tcc cgt ctt cgt cag gaa gat ttt cca cct cgc att gtt 96
Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
20 25 30

gaa cac cct tca gac cag att gtc tca aaa gga gaa cct gca act ttg 144
Glu His Pro Ser Asp Gln Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
35 40 45

aac tgc aaa gct gaa ggc cgc ccc aca ccc act att gaa tgg tac aaa 192
Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
50 55 60

ggg gga gag aga gtg gag aca gac aaa gat gac cct cgc tca cac cga 240
Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6																	
65	70								75								
atg Met	ttg Leu	ctg Leu	ccg Pro	agt Ser 85	gga Gly	tct Ser	tta Leu	tat Tyr	ttc Phe 90	tta Leu	cgt Arg	ata Ile	gta Val	cat His 95	gga Gly	288	
cgg Arg	aaa Lys	agt Ser	aga Arg 100	cct Pro	gat Asp	gaa Glu	gga Gly	gtc Val 105	tat Tyr	gtc Val	tgt Cys	gta Val	gca Ala 110	agg Arg	aat Asn	336	
tac Tyr	ctt Leu	gga Gly 115	gag Glu	gct Ala	gtg Val	agc Ser	cac His 120	aat Asn	gca Ala	tcg Ser	ctg Leu	gaa Glu 125	gta Val	gcc Ala	ata Ile	384	
ctt Leu	cgg Arg 130	gat Asp	gac Asp	ttc Phe	aga Arg	caa Gln 135	aac Asn	cct Pro	tcg Ser	gat Asp	gtc Val 140	atg Met	gtt Val	gca Ala	gta Val	432	
gga Gly 145	gag Glu	cct Pro	gca Ala	gta Val	atg Met 150	gaa Glu	tgc Cys	caa Gln	cct Pro	cca Pro 155	cga Arg	ggc Gly	cat His	cct Pro	gag Glu 160	480	
ccc Pro	acc Thr	att Ile	tca Ser	tgg Trp 165	aag Lys	aaa Lys	gat Asp	ggc Gly	tct Ser 170	cca Pro	ctg Leu	gat Asp	gat Asp	aaa Lys 175	gat Asp	528	
gaa Glu	aga Arg	ata Ile	act Thr 180	ata Ile	cga Arg	gga Gly	gga Gly	aag Lys 185	ctc Leu	atg Met	atc Ile	act Thr	tac Tyr 190	acc Thr	cgt Arg	576	
aaa Lys	agt Ser	gac Asp 195	gct Ala	ggc Gly	aaa Lys	tat Tyr	gtt Val 200	tgt Cys	gtt Val	ggt Gly	acc Thr	aat Asn 205	atg Met	gtt Val	ggg Gly	624	
gaa Glu	cgt Arg 210	gag Glu	agt Ser	gaa Glu	gta Val	gcc Ala 215	gag Glu	ctg Leu	act Thr	gtc Val	tta Leu 220	gag Glu	aga Arg	cca Pro	tca Ser	672	
ttt Phe 225	gtg Val	gag Glu	tcc Ser	aag Lys	tac Tyr 230	ggc Gly	cct Pro	cct Pro	tgc Cys	cct Pro 235	ccc Pro	tgc Cys	cct Pro	gcc Ala	cct Pro 240	720	
gag Glu	ttc Phe	gag Glu	ggc Gly	gga Gly 245	cct Pro	agc Ser	gtg Val	ttc Phe	ctg Leu 250	ttc Phe	cct Pro	cct Pro	aag Lys	cct Pro 255	aag Lys	768	
gac Asp	acc Thr	ctg Leu	atg Met 260	atc Ile	tcc Ser	cgg Arg	acc Thr	cct Pro 265	gag Glu	gtg Val	acc Thr	tgt Cys	gtg Val 270	gtg Val	gtg Val	816	
gac Asp	gtg Val	tcc Ser 275	cag Gln	gag Glu	gac Asp	cct Pro	gag Glu 280	gtc Val	cag Gln	ttc Phe	aac Asn	tgg Trp 285	tac Tyr	gtg Val	gac Asp	864	
ggc Gly	gtg Val 290	gag Glu	gtg Val	cac His	aac Asn	gcc Ala 295	aag Lys	acc Thr	aag Lys	cct Pro	cgg Arg 300	gag Glu	gag Glu	cag Gln	ttc Phe	912	
aat Asn 305	tcc Ser	acc Thr	tac Tyr	cgg Arg	gtg Val 310	gtg Val	tct Ser	gtg Val	ctg Leu	acc Thr 315	gtg Val	ctg Leu	cac His	cag Gln	gac Asp 320	960	
tgg Trp	ctg Leu	aac Asn	ggc Gly	aaa Lys 325	gaa Glu	tac Tyr	aag Lys	tgt Cys	aag Lys 330	gtc Val	tcc Ser	aac Asn	aag Lys	ggc Gly 335	ctg Leu	1008	
ccc Pro	tcc Ser	tcc Ser	atc Ile 340	gag Glu	aaa Lys	acc Thr	atc Ile	tcc Ser 345	aag Lys	gcc Ala	aag Lys	ggc Gly	cag Gln 350	cct Pro	agg Arg	1056	
gag Glu	cct Pro	cag Gln 355	gtg Val	tac Tyr	acc Thr	ctg Leu	cct Pro 360	cct Pro	agc Ser	cag Gln	gaa Glu	gag Glu 365	atg Met	acc Thr	aag Lys	1104	
aac	cag	gtg	tcc	ctg	acc	tgt	ctg	gtg	aag	ggc	ttc	tac	cct	tcc	gac	1152	

Página 10

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

atc gcc gtg gag tgg gag tcc aac ggc cag cct gag aac aac tac aag 1200
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

acc acc cct cct gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctg tac tcc 1248
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

agg ctg acc gtg gac aag tcc cgg tgg cag gag ggc aac gtc ttt tcc 1296
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

tgc tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag tcc 1344
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

ctg tcc ctg tct ctg ggc tga 1365
Leu Ser Leu Ser Leu Gly

<210> 8
<211> 454
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu
1 5 10 15

Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val
20 25 30

Glu His Pro Ser Asp Gln Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu
35 40 45

Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys
50 55 60

Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg
65 70 75 80

Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Tyr Phe Leu Arg Ile Val His Gly
85 90 95

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

Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
115 120 125

Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
130 135 140

Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
145 150 155 160

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

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Glu Arg Ile Thr 180 Ile Arg Gly Gly Lys 185 Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg 190
Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val 200 Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly 205
Glu Arg Glu Ser Glu Val 210 Ala Glu Leu Thr Val 220 Leu Glu Arg Pro Ser
Phe Val Glu Ser Lys Tyr 230 Gly Pro Pro Cys Pro 235 Pro Cys Pro Ala Pro 240
Glu Phe Glu Gly Gly 245 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro 255 Lys
Asp Thr Leu Met 260 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val 270 Val Val
Asp Val Ser 275 Gln Glu Asp Pro Glu 280 Val Gln Phe Asn Trp 285 Tyr Val Asp
Gly Val 290 Glu Val His Asn Ala 295 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val 310 Val Ser Val Leu Thr 315 Val Leu His Gln Asp 320
Trp Leu Asn Gly Lys 325 Glu Tyr Lys Cys Lys 330 Val Ser Asn Lys Gly 335 Leu
Pro Ser Ser 340 Ile Glu Lys Thr Ile Ser 345 Lys Ala Lys Gly Gln 350 Pro Arg
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 360 Pro Ser Gln Glu 365 Glu Met Thr Lys
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys 375 Leu Val Lys Gly Phe 380 Tyr Pro Ser Asp
Ile Ala Val Glu Trp Glu 390 Ser Asn Gly Gln Pro 395 Glu Asn Asn Tyr Lys 400
Thr Thr Pro Pro Val 405 Leu Asp Ser Asp Gly 410 Ser Phe Phe Leu Tyr 415 Ser
Arg Leu Thr Val 420 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val 430 Phe Ser
Cys Ser Val 435 Met His Glu Ala Leu 440 His Asn His Tyr Thr 445 Gln Lys Ser
Leu Ser Leu Ser Leu Gly 450

<210> 9
<211> 1365
<212> ADN

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1365)

<400> 9

atg att gcg gag ccc gct cac ttt tac ctg ttt gga tta ata tgt ctc	48
Met Ile Ala Glu Pro Ala His Phe Tyr Leu Phe Gly Leu Ile Cys Leu	
1 5 10 15	
tgt tca ggc tcc cgt ctt cgt cag gaa gat ttt cca cct cgc att gtt	96
Cys Ser Gly Ser Arg Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val	
20 25 30	
gaa cac cct tca gac ctg att gtc tca aaa gga gaa cct gca act ttg	144
Glu His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu	
35 40 45	
aac tgc aaa gct gaa ggc cgc ccc aca ccc act att gaa tgg tac aaa	192
Asn Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys	
50 55 60	
ggg gga gag aga gtg gag aca gac aaa gat gac cct cgc tca cac cga	240
Gly Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg	
65 70 75 80	
atg ttg ctg ccg agt gga tct tta ttt ttc tta cgt ata gta cat gga	288
Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly	
85 90 95	
gcc gcc agt aga cct gat gaa gga gtc tat gtc tgt gta gca agg aat	336
Ala Ala Ser Arg Pro Asp Glu Gly Val Tyr Val Cys Val Ala Arg Asn	
100 105 110	
tac ctt gga gag gct gtg agc cac aat gca tcg ctg gaa gta gcc ata	384
Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile	
115 120 125	
ctt cgg gat gac ttc aga caa aac cct tcg gat gtc atg gtt gca gta	432
Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val	
130 135 140	
gga gag cct gca gta atg gaa tgc caa cct cca cga ggc cat cct gag	480
Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu	
145 150 155 160	
ccc acc att tca tgg aag aaa gat ggc tct cca ctg gat gat aaa gat	528
Pro Thr Ile Ser Trp Lys Lys Asp Gly Ser Pro Leu Asp Asp Lys Asp	
165 170 175	
gaa aga ata act ata cga gga gga aag ctc atg atc act tac acc cgt	576
Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg	
180 185 190	
aaa agt gac gct ggc aaa tat gtt tgt gtt ggt acc aat atg gtt ggg	624
Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly	
195 200 205	
gaa cgt gag agt gaa gta gcc gag ctg act gtc tta gag aga cca tca	672
Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Glu Arg Pro Ser	
210 215 220	
ttt gtg gag tcc aag tac ggc cct cct tgc cct ccc tgc cct gcc cct	720
Phe Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
225 230 235 240	
gag ttc gag ggc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct aag cct aag	768
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
245 250 255	
gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt gtg gtg gtg	816
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	
260 265 270	

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

gac	gtg	tcc	cag	gag	gac	cct	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	864
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
		275					280					285				
ggc	gtg	gag	gtg	cac	aac	gcc	aag	acc	aag	cct	cgg	gag	gag	cag	ttc	912
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
	290					295					300					
aat	tcc	acc	tac	cgg	gtg	gtg	tct	gtg	ctg	acc	gtg	ctg	cac	cag	gac	960
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
305					310				315						320	
tgg	ctg	aac	ggc	aaa	gaa	tac	aag	tgt	aag	gtc	tcc	aac	aag	ggc	ctg	1008
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
				325					330					335		
ccc	tcc	tcc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aag	gcc	aag	ggc	cag	cct	agg	1056
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
			340					345					350			
gag	cct	cag	gtg	tac	acc	ctg	cct	cct	agc	cag	gaa	gag	atg	acc	aag	1104
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
		355					360					365				
aac	cag	gtg	tcc	ctg	acc	tgt	ctg	gtg	aag	ggc	ttc	tac	cct	tcc	gac	1152
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
		370				375					380					
atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	tcc	aac	ggc	cag	cct	gag	aac	aac	tac	aag	1200
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385					390					395					400	
acc	acc	cct	cct	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctg	tac	tcc	1248
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
				405					410					415		
agg	ctg	acc	gtg	gac	aag	tcc	cgg	tgg	cag	gag	ggc	aac	gtc	ttt	tcc	1296
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
			420					425					430			
tgc	tcc	gtg	atg	cac	gag	gcc	ctg	cac	aac	cac	tac	acc	cag	aag	tcc	1344
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
		435					440					445				
ctg	tcc	ctg	tct	ctg	ggc	tga										1365
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly											
		450														

<210> 10
<211> 454
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

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

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Met Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly
85 90 95

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

Tyr Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile
115 120 125

Leu Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val
130 135 140

Gly Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu
145 150 155 160

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

Glu Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg
180 185 190

Lys Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly
195 200 205

Glu Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Glu Arg Pro Ser
210 215 220

Phe Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385390395400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405410415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
420425430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435440445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
450

<210> 11
<211> 717
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(717)

<400> 11
atg tac agg atg caa ctc ctg tct tgc att gca cta agt ctt gca ctt 48
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
15

gtc acg aat tca ttg cac tgc cct gcc gcc tgt acc tgt agc aac aat 96
Val Thr Asn Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn
202530

atc gta gac tgt cgt ggg aaa ggt ctc act gag atc ccc aca aat ctt 144
Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu
354045

cca gag acc atc aca gaa ata cgt ttg gaa cag aac aca atc aaa gtc 192
Pro Glu Thr Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val
505560

atc cct cct gga gct ttc tca cca tat aaa aag ctt aga cga att gac 240
Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp
65707580

ctg agc aat aat cag atc tct gaa ctt gca cca gat gct ttc caa gga 288
Leu Ser Asn Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly
859095

cta cgc tct ctg aat tca ctt gtc ctc tat gga aat aaa atc aca gaa 336
Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu
100105110

ctc ccc aaa agt tta ttt gaa gga ctg ttt tcc tta cag ctc cta tta 384
Leu Pro Lys Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu
115120125

ttg aat gcc aac aag ata aac tgc ctt cgg gta gat gct ttt cag gat 432
Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp
130135140

ctc cac aac ttg aac ctt ctc tcc cta tat gac aac aag ctt cag acc 480
Leu His Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr
145150155160

atc gcc aag ggg acc ttt tca cct ctt cgg gcc att caa act atg cat 528

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
Ile Ala Lys Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His
165 170 175

ttg gcc cag aac ccc ttt att tgt gac tgc cat ctc aag tgg cta gcg 576
Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala
180 185 190

gat tat ctc cat acc aac ccg att gag acc agt ggt gcc cgt tgc acc 624
Asp Tyr Leu His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr
195 200 205

agc ccc cgc cgc ctg gca aac aaa aga att gga cag atc aaa agc aag 672
Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys
210 215 220

aaa ttc cgt tgt tca ggt agc gct cat cac cat cat cat cac tga 717
Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His
225 230 235

<210> 12
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn
20 25 30

Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu
35 40 45

Pro Glu Thr Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val
50 55 60

Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp
65 70 75 80

Leu Ser Asn Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly
85 90 95

Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu
100 105 110

Leu Pro Lys Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu
115 120 125

Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp
130 135 140

Leu His Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr
145 150 155 160

Ile Ala Lys Gly Thr Phe Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His
165 170 175

Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala
180 185 190

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
Asp Tyr Leu His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr
195 200 205

Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys
210 215 220

Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His His
225 230 235

<210> 13
<211> 1467
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1467)

<400> 13
atg cgc ggc gtt ggc tgg cag atg ctg tcc ctg tcg ctg ggg tta gtg 48
Met Arg Gly Val Gly Trp Gln Met Leu Ser Leu Ser Leu Gly Leu Val
1 5 10 15
ctg gcg atc ctg aac aag gtg gca ccg cag gcg tgc ccg gcg cag tgc 96
Leu Ala Ile Leu Asn Lys Val Ala Pro Gln Ala Cys Pro Ala Gln Cys
20 25 30
tct tgc tcg ggc agc aca gtg gac tgt cac ggg ctg gcg ctg cgc agc 144
Ser Cys Ser Gly Ser Thr Val Asp Cys His Gly Leu Ala Leu Arg Ser
35 40 45
gtg ccc agg aat atc ccc cgc aac acc gag aga ctg gat tta aat gga 192
Val Pro Arg Asn Ile Pro Arg Asn Thr Glu Arg Leu Asp Leu Asn Gly
50 55 60
aat aac atc aca aga att acg aag aca gat ttt gct ggt ctt aga cat 240
Asn Asn Ile Thr Arg Ile Thr Lys Thr Asp Phe Ala Gly Leu Arg His
65 70 75 80
cta aga gtt ctt cag ctt atg gag aat aag att agc acc att gaa aga 288
Leu Arg Val Leu Gln Leu Met Glu Asn Lys Ile Ser Thr Ile Glu Arg
85 90 95
gga gca ttc cag gat ctt aaa gaa cta gag aga ctg cgt tta aac aga 336
Gly Ala Phe Gln Asp Leu Lys Glu Leu Glu Arg Leu Arg Leu Asn Arg
100 105 110
aat cac ctt cag ctg ttt cct gag ttg ctg ttt ctt ggg act gcg aag 384
Asn His Leu Gln Leu Phe Pro Glu Leu Leu Phe Leu Gly Thr Ala Lys
115 120 125
cta tac agg ctt gat ctc agt gaa aac caa att cag gca atc cca agg 432
Leu Tyr Arg Leu Asp Leu Ser Glu Asn Gln Ile Gln Ala Ile Pro Arg
130 135 140
aaa gct ttc cgt ggg gca gtt gac ata aaa aat ttg caa ctg gat tac 480
Lys Ala Phe Arg Gly Ala Val Asp Ile Lys Asn Leu Gln Leu Asp Tyr
145 150 155 160
aac cag atc agc tgt att gaa gat ggg gca ttc agg gct ctc cgg gac 528
Asn Gln Ile Ser Cys Ile Glu Asp Gly Ala Phe Arg Ala Leu Arg Asp
165 170 175
ctg gaa gtg ctc act ctc aac aat aac aac att act aga ctt tct gtg 576
Leu Glu Val Leu Thr Leu Asn Asn Asn Asn Ile Thr Arg Leu Ser Val
180 185 190
gca agt ttc aac cat atg cct aaa ctt agg act ttt cga ctg cat tca 624
Ala Ser Phe Asn His Met Pro Lys Leu Arg Thr Phe Arg Leu His Ser
195 200 205

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6																
aac Asn 210	aac Asn 210	ctg Leu	tat Tyr	tgt Cys	gac Asp 215	tgc Cys 215	cac His	ctg Leu	gcc Ala	tgg Trp 220	ctc Leu 220	tcc Ser	gac Asp	tgg Trp	ctt Leu	672
cgc Arg 225	caa Gln	agg Arg	cct Pro	cgg Arg	gtt Val 230	ggt Gly	ctg Leu	tac Tyr	act Thr	cag Gln 235	tgt Cys	atg Met	ggc Gly	ccc Pro	tcc Ser 240	720
cac His	ctg Leu	aga Arg	ggc Gly	cat His 245	aat Asn	gta Val	gcc Ala	gag Glu	gtt Val 250	caa Gln	aaa Lys	cga Arg	gaa Glu	ttt Phe 255	gtc Val	768
tgc Cys	agt Ser	ggt Gly	cac His 260	cag Gln	tca Ser	ttt Phe	atg Met	gct Ala 265	cct Pro	tct Ser	tgt Cys	agt Ser	gtt Val 270	ttg Leu	cac His	816
tgc Cys	cct Pro	gcc Ala 275	gcc Ala	tgt Cys	acc Thr	tgt Cys	agc Ser 280	aac Asn	aat Asn	atc Ile	gta Val	gac Asp 285	tgt Cys	cgt Arg	ggg Gly	864
aaa Lys	ggt Gly 290	ctc Leu	act Thr	gag Glu	atc Ile	ccc Pro 295	aca Thr	aat Asn	ctt Leu	cca Pro	gag Glu 300	acc Thr	atc Ile	aca Thr	gaa Glu	912
ata Ile 305	cgt Arg	ttg Leu	gaa Glu	cag Gln	aac Asn 310	aca Thr	atc Ile	aaa Lys	gtc Val 315	atc Ile	cct Pro	cct Pro	gga Gly	gct Ala	ttc Phe 320	960
tca Ser	cca Pro	tat Tyr	aaa Lys	aag Lys 325	ctt Leu	aga Arg	cga Arg	att Ile	gac Asp 330	ctg Leu	agc Ser	aat Asn	aat Asn	cag Gln 335	atc Ile	1008
tct Ser	gaa Glu	ctt Leu	gca Ala 340	cca Pro	gat Asp	gct Ala	ttc Phe	caa Gln 345	gga Gly	cta Leu	cgc Arg	tct Ser	ctg Leu 350	aat Asn	tca Ser	1056
ctt Leu	gtc Val	ctc Leu 355	tat Tyr	gga Gly	aat Asn	aaa Lys	atc Ile 360	aca Thr	gaa Glu	ctc Leu	ccc Pro	aaa Lys 365	agt Ser	tta Leu	ttt Phe	1104
gaa Glu	gga Gly 370	ctg Leu	ttt Phe	tcc Ser	tta Leu	cag Gln 375	ctc Leu	cta Leu	tta Leu	ttg Leu	aat Asn 380	gcc Ala	aac Asn	aag Lys	ata Ile	1152
aac Asn 385	tgc Cys	ctt Leu	cgg Arg	gta Val	gat Asp 390	gct Ala	ttt Phe	cag Gln	gat Asp 395	ctc Leu 395	cac His	aac Asn	ttg Leu	aac Asn	ctt Leu 400	1200
ctc Leu	tcc Ser	cta Leu	tat Tyr	gac Asp 405	aac Asn	aag Lys	ctt Leu	cag Gln	acc Thr 410	atc Ile	gcc Ala	aag Lys	ggg Gly	acc Thr 415	ttt Phe	1248
tca Ser	cct Pro	ctt Leu	cgg Arg	gcc Ala 420	att Ile	caa Gln	act Thr	atg Met 425	cat His	ttg Leu	gcc Ala	cag Gln	aac Asn 430	ccc Pro	ttt Phe	1296
att Ile	tgt Cys	gac Asp 435	tgc Cys	cat His	ctc Leu	aag Lys	tgg Trp 440	cta Leu	gcg Ala	gat Asp	tat Tyr	ctc Leu 445	cat His	acc Thr	aac Asn	1344
ccg Pro	att Ile 450	gag Glu	acc Thr	agt Ser	ggt Gly	gcc Ala 455	cgt Arg	tgc Cys	acc Thr	agc Ser	ccc Pro 460	cgc Arg	cgc Arg	ctg Leu	gca Ala	1392
aac Asn 465	aaa Lys	aga Arg	att Ile	gga Gly	cag Gln 470	atc Ile	aaa Lys	agc Ser	aag Lys	aaa Lys 475	ttc Phe	cgt Arg	tgt Cys	tca Ser	ggt Gly 480	1440
agc Ser	gct Ala	cat His	cac His	cat His 485	cat His	cat His	cac His	tga								1467

<210> 14
<211> 488

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Arg Gly Val Gly Trp Gln Met Leu Ser Leu Ser Leu Gly Leu Val
1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Asn Lys Val Ala Pro Gln Ala Cys Pro Ala Gln Cys
20 25 30

Ser Cys Ser Gly Ser Thr Val Asp Cys His Gly Leu Ala Leu Arg Ser
35 40 45

Val Pro Arg Asn Ile Pro Arg Asn Thr Glu Arg Leu Asp Leu Asn Gly
50 55 60

Asn Asn Ile Thr Arg Ile Thr Lys Thr Asp Phe Ala Gly Leu Arg His
65 70 75 80

Leu Arg Val Leu Gln Leu Met Glu Asn Lys Ile Ser Thr Ile Glu Arg
85 90 95

Gly Ala Phe Gln Asp Leu Lys Glu Leu Glu Arg Leu Arg Leu Asn Arg
100 105 110

Asn His Leu Gln Leu Phe Pro Glu Leu Leu Phe Leu Gly Thr Ala Lys
115 120 125

Leu Tyr Arg Leu Asp Leu Ser Glu Asn Gln Ile Gln Ala Ile Pro Arg
130 135 140

Lys Ala Phe Arg Gly Ala Val Asp Ile Lys Asn Leu Gln Leu Asp Tyr
145 150 155 160

Asn Gln Ile Ser Cys Ile Glu Asp Gly Ala Phe Arg Ala Leu Arg Asp
165 170 175

Leu Glu Val Leu Thr Leu Asn Asn Asn Asn Ile Thr Arg Leu Ser Val
180 185 190

Ala Ser Phe Asn His Met Pro Lys Leu Arg Thr Phe Arg Leu His Ser
195 200 205

Asn Asn Leu Tyr Cys Asp Cys His Leu Ala Trp Leu Ser Asp Trp Leu
210 215 220

Arg Gln Arg Pro Arg Val Gly Leu Tyr Thr Gln Cys Met Gly Pro Ser
225 230 235 240

His Leu Arg Gly His Asn Val Ala Glu Val Gln Lys Arg Glu Phe Val
245 250 255

Cys Ser Gly His Gln Ser Phe Met Ala Pro Ser Cys Ser Val Leu His
260 265 270

Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys Arg Gly
275 280 285

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr Ile Thr Glu
290 295 300

Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro Gly Ala Phe
305 310 315 320

Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn Gln Ile
325 330 335

Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu Asn Ser
340 345 350

Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys Ser Leu Phe
355 360 365

Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile
370 375 380

Asn Cys Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn Leu Asn Leu
385 390 395 400

Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys Gly Thr Phe
405 410 415

Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln Asn Pro Phe
420 425 430

Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu His Thr Asn
435 440 445

Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg Arg Leu Ala
450 455 460

Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly
465 470 475 480

Ser Ala His His His His His His
485

<210> 15
<211> 3390
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3390)

<400> 15
atg cgc ggc gtt ggc tgg cag atg ctg tcc ctg tcg ctg ggg tta gtg 48
Met Arg Gly Val Gly Trp Gln Met Leu Ser Leu Ser Leu Gly Leu Val
1 5 10 15

ctg gcg atc ctg aac aag gtg gca ccg cag gcg tgc ccg gcg cag tgc 96
Leu Ala Ile Leu Asn Lys Val Ala Pro Gln Ala Cys Pro Ala Gln Cys
20 25 30

tct tgc tcg ggc agc aca gtg gac tgt cac ggg ctg gcg ctg cgc agc 144
Ser Cys Ser Gly Ser Thr Val Asp Cys His Gly Leu Ala Leu Arg Ser

Página 21

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

35	40	45		
gtg Val 50	ccc Pro 55	agg Arg 60	aat Asn 65	atc Ile 70
ccc Pro 75	cg Arg 80	aac Asn 85	acc Thr 90	gag Glu 95
aga Arg 100	ctg Leu 105	gat Asp 110	tta Leu 115	aat Asn 120
gga Gly 125				
192				
aat Asn 65	aac Asn 70	atc Ile 75	aca Thr 80	aga Arg 85
att Ile 90	acg Thr 95	aag Lys 100	aca Thr 105	gat Asp 110
ttt Phe 115	gct Ala 120	ggt Gly 125	ctt Leu 130	aga Arg 135
cat His 140				
240				
cta Leu 85	aga Arg 90	gtt Val 95	ctt Leu 100	cag Gln 105
att Leu 110	atg Met 115	gag Glu 120	aat Asn 125	aag Lys 130
att Ile 135	agc Ser 140	acc Thr 145	att Ile 150	gaa Glu 155
aga Arg 160				
288				
gga Gly 100	gca Ala 105	ttc Phe 110	cag Gln 115	gat Asp 120
ctt Leu 125	aaa Lys 130	gaa Glu 135	cta Leu 140	gag Glu 145
aga Arg 150	ctg Leu 155	cgt Arg 160	tta Leu 165	aac Asn 170
aga Arg 175				
336				
aat Asn 115	cac His 120	ctt Leu 125	cag Gln 130	ctg Leu 135
ttt Phe 140	cct Pro 145	gag Glu 150	ttg Leu 155	ctg Leu 160
ttt Phe 165	ctt Leu 170	ggg Gly 175	act Thr 180	gcg Ala 185
aag Lys 190				
384				
cta Leu 130	tac Tyr 135	agg Arg 140	ctt Leu 145	gat Asp 150
ctc Leu 155	agt Ser 160	gaa Glu 165	aac Asn 170	caa Gln 175
att Ile 180	cag Gln 185	gca Ala 190	atc Ile 195	cca Pro 200
agg Arg 205				
432				
aaa Lys 145	gct Ala 150	ttc Phe 155	cgt Arg 160	ggg Gly 165
gca Ala 170	gtt Val 175	gac Asp 180	ata Ile 185	aaa Lys 190
aat Asn 195	ttg Leu 200	caa Gln 205	ctg Leu 210	gat Asp 215
tac Tyr 220				
480				
aac Asn 165	cag Gln 170	atc Ile 175	agc Ser 180	tgt Cys 185
att Ile 190	gaa Glu 195	gat Asp 200	ggg Gly 205	gca Ala 210
ttc Phe 215	agg Arg 220	gct Ala 225	ctc Leu 230	cgg Arg 235
gac Asp 240				
528				
ctg Leu 180	gaa Glu 185	gtg Val 190	ctc Leu 195	act Thr 200
ctc Leu 205	aac Asn 210	aat Asn 215	aac Asn 220	aac Asn 225
att Ile 230	act Thr 235	aga Arg 240	ctt Leu 245	tct Ser 250
gtg Val 255				
576				
gca Ala 195	agt Ser 200	ttc Phe 205	aac Asn 210	cat His 215
atg Met 220	cct Pro 225	aaa Lys 230	ctt Leu 235	agg Arg 240
act Thr 245	ttt Phe 250	cga Arg 255	gaa Glu 260	ttt Phe 265
gtc Val 270				
624				
aac Asn 210	aac Asn 215	ctg Leu 220	tat Tyr 225	tgt Cys 230
gac Asp 235	tgc Cys 240	cac His 245	ctg Leu 250	gcc Ala 255
tgg Trp 260	ctc Leu 265	tcc Ser 270	gac Asp 275	tgg Trp 280
ctt Leu 285				
672				
cg Arg 225	caa Gln 230	agg Arg 235	cct Pro 240	cg Arg 245
ggt Gly 250	ctg Leu 255	tac Tyr 260	act Thr 265	cag Gln 270
tgt Cys 275	atg Met 280	ggc Gly 285	ccc Pro 290	tcc Ser 295
240				
720				
cac His 245	ctg Leu 250	aga Arg 255	ggc Gly 260	cat His 265
aat Asn 270	gta Val 275	gcc Ala 280	gag Glu 285	gtt Val 290
caa Gln 295	aaa Lys 300	cga Arg 305	gaa Glu 310	ttt Phe 315
gtc Val 320				
768				
tgc Cys 260	agt Ser 265	ggg Gly 270	cac His 275	cag Gln 280
tca Ser 285	ttt Phe 290	atg Met 295	gct Ala 300	cct Pro 305
tct Ser 310	tgt Cys 315	agt Ser 320	gtt Val 325	ttg Leu 330
cac His 335				
816				
tgc Cys 275	cct Pro 280	gcc Ala 285	gcc Ala 290	tgt Cys 295
acc Thr 300	tgt Cys 305	agc Ser 310	aac Asn 315	aat Asn 320
atc Ile 325	gta Val 330	gac Asp 335	ctg Leu 340	agc Ser 345
aat Asn 350	att Ile 355	gaa Glu 360	acc Thr 365	atc Ile 370
aca Thr 375	gaa Glu 380			
912				
ata Ile 305	cgt Arg 310	ttg Leu 315	gaa Glu 320	cag Gln 325
aac Asn 330	aca Thr 335	atc Ile 340	ccc Pro 345	aaa Lys 350
gta Val 355	gcc Ala 360	gag Glu 365	acc Thr 370	atc Ile 375
gaa Glu 380				
960				
tca Ser 300	cca Pro 305	tat Tyr 310	aaa Lys 315	aag Lys 320
aga Arg 325	ctt Leu 330	aga Arg 335	cga Arg 340	att Ile 345
gac Asp 350	ctg Leu 355	agc Ser 360	aat Asn 365	aat Asn 370
cag Gln 375	atc Ile 380			
1008				
tct Ser 325	gaa Glu 330	ctt Leu 335	gca Ala 340	cca Pro 345
gat Asp 350	gct Ala 355	ttc Phe 360	caa Gln 365	gga Glu 370
cta Leu 375	cg Arg 380	tct Ser 385	ctg Leu 390	aat Asn 395
tca Ser 400				
1056				

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6															
Ser	Glu	Leu	Ala	Pro	Asp	Ala	Phe	Gln	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Asn	Ser
			340					345					350		
ctt	gtc	ctc	tat	gga	aat	aaa	atc	aca	gaa	ctc	ccc	aaa	agt	tta	ttt
Leu	Val	Leu	Tyr	Gly	Asn	Lys	Ile	Thr	Glu	Leu	Pro	Lys	Ser	Leu	Phe
		355					360					365			
gaa	gga	ctg	ttt	tcc	tta	cag	ctc	cta	tta	ttg	aat	gcc	aac	aag	ata
Glu	Gly	Leu	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Leu	Leu	Leu	Asn	Ala	Asn	Lys	Ile
	370					375					380				
aac	tgc	ctt	cgg	gta	gat	gct	ttt	cag	gat	ctc	cac	aac	ttg	aac	ctt
Asn	Cys	Leu	Arg	Val	Asp	Ala	Phe	Gln	Asp	Leu	His	Asn	Leu	Asn	Leu
385					390					395					400
ctc	tcc	cta	tat	gac	aac	aag	ctt	cag	acc	atc	gcc	aag	ggg	acc	ttt
Leu	Ser	Leu	Tyr	Asp	Asn	Lys	Leu	Gln	Thr	Ile	Ala	Lys	Gly	Thr	Phe
				405					410					415	
tca	cct	ctt	cgg	gcc	att	caa	act	atg	cat	ttg	gcc	cag	aac	ccc	ttt
Ser	Pro	Leu	Arg	Ala	Ile	Gln	Thr	Met	His	Leu	Ala	Gln	Asn	Pro	Phe
			420					425					430		
att	tgt	gac	tgc	cat	ctc	aag	tgg	cta	gcg	gat	tat	ctc	cat	acc	aac
Ile	Cys	Asp	Cys	His	Leu	Lys	Trp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Leu	His	Thr	Asn
		435					440					445			
ccg	att	gag	acc	agt	ggg	gcc	cgt	tgc	acc	agc	ccc	cgc	cgc	ctg	gca
Pro	Ile	Glu	Thr	Ser	Gly	Ala	Arg	Cys	Thr	Ser	Pro	Arg	Arg	Leu	Ala
	450					455					460				
aac	aaa	aga	att	gga	cag	atc	aaa	agc	aag	aaa	ttc	cgt	tgt	tca	gct
Asn	Lys	Arg	Ile	Gly	Gln	Ile	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe	Arg	Cys	Ser	Ala
465					470					475					480
aaa	gaa	cag	tat	ttc	att	cca	ggg	aca	gaa	gat	tat	cga	tca	aaa	tta
Lys	Glu	Gln	Tyr	Phe	Ile	Pro	Gly	Thr	Glu	Asp	Tyr	Arg	Ser	Lys	Leu
				485					490					495	
agt	gga	gac	tgc	ttt	gcg	gat	ctg	gct	tgc	cct	gaa	aag	tgt	cgc	tgt
Ser	Gly	Asp	Cys	Phe	Ala	Asp	Leu	Ala	Cys	Pro	Glu	Lys	Cys	Arg	Cys
			500					505					510		
gaa	gga	acc	aca	gta	gat	tgc	tct	aat	caa	aag	ctc	aac	aaa	atc	ccg
Glu	Gly	Thr	Thr	Val	Asp	Cys	Ser	Asn	Gln	Lys	Leu	Asn	Lys	Ile	Pro
		515					520					525			
gag	cac	att	ccc	cag	tac	act	gca	gag	ttg	cgt	ctc	aat	aat	aat	gaa
Glu	His	Ile	Pro	Gln	Tyr	Thr	Ala	Glu	Leu	Arg	Leu	Asn	Asn	Asn	Glu
	530					535					540				
ttt	acc	gtg	ttg	gaa	gcc	aca	gga	atc	ttt	aag	aaa	ctt	cct	caa	tta
Phe	Thr	Val	Leu	Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Phe	Lys	Lys	Leu	Pro	Gln	Leu
545					550					555					560
cgt	aaa	ata	aac	ttt	agc	aac	aat	aag	atc	aca	gat	att	gag	gag	gga
Arg	Lys	Ile	Asn	Phe	Ser	Asn	Asn	Lys	Ile	Thr	Asp	Ile	Glu	Glu	Gly
				565					570				575		
gca	ttt	gaa	gga	gca	tct	ggg	gta	aat	gaa	ata	ctt	ctt	acg	agt	aat
Ala	Phe	Glu	Gly	Ala	Ser	Gly	Val	Asn	Glu	Ile	Leu	Leu	Thr	Ser	Asn
			580				585						590		
cgt	ttg	gaa	aat	gtg	cag	cat	aag	atg	ttc	aag	gga	ttg	gaa	agc	ctc
Arg	Leu	Glu	Asn	Val	Gln	His	Lys	Met	Phe	Lys	Gly	Leu	Glu	Ser	Leu
		595					600					605			
aaa	act	ttg	atg	ttg	aga	agc	aat	cga	ata	acc	tgt	gtg	ggg	aat	gac
Lys	Thr	Leu	Met	Leu	Arg	Ser	Asn	Arg	Ile	Thr	Cys	Val	Gly	Asn	Asp
	610					615					620				
agt	ttc	ata	gga	ctc	agt	tct	gtg	cgt	ttg	ctt	tct	ttg	tat	gat	aat
Ser	Phe	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Val	Arg	Leu	Leu	Ser	Leu	Tyr	Asp	Asn
625					630					635					640

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6																
caa Gln	att Ile	act Thr	aca Thr	ggt Val 645	gca Ala	cca Pro	ggg Gly	gca Ala 650	ttt Phe 650	gat Asp	act Thr	ctc Leu	cat His 655	tct Ser 655	tta Leu	1968
tct Ser	act Thr	cta Leu	aac Asn 660	ctc Leu	ttg Leu	gcc Ala	aat Asn	cct Pro 665	ttt Phe	aac Asn	tgt Cys	aac Asn	tgc Cys 670	tac Tyr	ctg Leu	2016
gct Ala	tgg Trp	ttg Leu 675	gga Gly	gag Glu	tgg Trp	ctg Leu	aga Arg 680	aag Lys	aag Lys	aga Arg	att Ile	gtc Val 685	acg Thr	gga Gly	aat Asn	2064
cct Pro 690	aga Arg	tgt Cys	caa Gln	aaa Lys	cca Pro	tac Tyr 695	ttc Phe	ctg Leu	aaa Lys	gaa Glu	ata Ile 700	ccc Pro	atc Ile	cag Gln	gat Asp	2112
gtg Val 705	gcc Ala	att Ile	cag Gln	gac Asp	ttc Phe 710	act Thr	tgt Cys	gat Asp	gac Asp	gga Gly 715	aat Asn	gat Asp	gac Asp	aat Asn	agt Ser 720	2160
tgc Cys	tcc Ser	cca Pro	ctt Leu	tct Ser 725	cgc Arg	tgt Cys	cct Pro	act Thr	gaa Glu 730	tgt Cys	act Thr	tgc Cys	ttg Leu	gat Asp 735	aca Thr	2208
gtc Val	gtc Val	cga Arg	tgt Cys 740	agc Ser	aac Asn	aag Lys	ggt Gly	ttg Leu 745	aag Lys	gtc Val	ttg Leu	ccg Pro	aaa Lys 750	ggt Gly	att Ile	2256
cca Pro 755	aga Arg	gat Asp	gtc Val	aca Thr	gag Glu	ttg Leu	tat Tyr 760	ctg Leu	gat Asp	gga Gly	aac Asn	caa Gln 765	ttt Phe	aca Thr	ctg Leu	2304
gtt Val 770	ccc Pro	aag Lys	gaa Glu	ctc Leu	tcc Ser	aac Asn 775	tac Tyr	aaa Lys	cat His	tta Leu	aca Thr 780	ctt Leu	ata Ile	gac Asp	tta Leu	2352
agt Ser 785	aac Asn	aac Asn	aga Arg	ata Ile	agc Ser 790	acg Thr	ctt Leu	tct Ser	aat Asn	cag Gln 795	agc Ser	ttc Phe	agc Ser	aac Asn	atg Met 800	2400
acc Thr	cag Gln	ctc Leu	ctc Leu	acc Thr 805	tta Leu	att Ile	ctt Leu	agt Ser	tac Tyr 810	aac Asn	cgt Arg	ctg Leu	aga Arg	tgt Cys 815	att Ile	2448
cct Pro	cct Pro	cgc Arg	acc Thr 820	ttt Phe	gat Asp	gga Gly	tta Leu	aag Lys 825	tct Ser	ctt Leu	cga Arg	tta Leu	ctt Leu 830	tct Ser	cta Leu	2496
cat His	gga Gly 835	aat Asn	gac Asp	att Ile	tct Ser	gtt Val	gtg Val 840	cct Pro	gaa Glu	ggt Gly	gct Ala 845	ttc Phe	aat Asn	gat Asp	ctt Leu	2544
tct Ser 850	gca Ala	tta Leu	tca Ser	cat His	cta Leu	gca Ala 855	att Ile	gga Gly	gcc Ala	aac Asn	cct Pro 860	ctt Leu	tac Tyr	tgt Cys	gat Asp	2592
tgt Cys 865	aac Asn	atg Met	cag Gln	tgg Trp	tta Leu 870	tcc Ser	gac Asp	tgg Trp	gtg Val	aag Lys 875	tcg Ser	gaa Glu	tat Tyr	aag Lys	gag Glu 880	2640
cct Pro	gga Gly	att Ile	gct Ala 885	cgt Arg	tgt Cys	gct Ala	ggt Gly	cct Pro	gga Gly 890	gaa Glu	atg Met	gca Ala	gat Asp 895	aaa Lys	ctt Leu	2688
tta Leu	ctc Leu	aca Thr 900	act Thr	ccc Pro	tcc Ser	aaa Lys	aaa Lys	ttt Phe 905	acc Thr	tgt Cys	caa Gln	ggt Gly	cct Pro 910	gtg Val	gat Asp	2736
gtc Val	aat Asn	att Ile 915	cta Leu	gct Ala	aag Lys	tgt Cys	aac Asn 920	ccc Pro	tgc Cys	cta Leu	tca Ser	aat Asn 925	ccg Pro	tgt Cys	aaa Lys	2784
aat Asn 930	gat Asp	ggc Gly	aca Thr	tgt Cys	aat Asn	agt Ser 935	gat Asp	cca Pro	gtt Val	gac Asp	ttt Phe 940	tac Tyr	cga Arg	tgc Cys	acc Thr	2832

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

tgt cca tat ggt ttc aag ggg cag gac tgt gat gtc cca att cat gcc Cys Pro Tyr Gly Phe Lys Gly Gln Asp Cys Asp Val Pro Ile His Ala 945 950 955 960	2880
tgc atc agt aac cca tgt aaa cat gga gga act tgc cac tta aag gaa Cys Ile Ser Asn Pro Cys Lys His Gly Gly Thr Cys His Leu Lys Glu 965 970 975	2928
gga gaa gaa gat gga ttc tgg tgt att tgt gct gat gga ttt gaa gga Gly Glu Glu Asp Gly Phe Trp Cys Ile Cys Ala Asp Gly Phe Glu Gly 980 985 990	2976
gaa aat tgt gaa gtc aac gtt gat gat tgt gaa gat aat gac tgt gaa Glu Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp Cys Glu Asp Asn Asp Cys Glu 995 1000 1005	3024
aat aat tct aca tgt gtc gat ggc att aat aac tac aca tgc ctt Asn Asn Ser Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Asn Tyr Thr Cys Leu 1010 1015 1020	3069
tgc cca cct gag tat aca ggt gag ttg tgt gag gag aag ctg gac Cys Pro Pro Glu Tyr Thr Gly Glu Leu Cys Glu Glu Lys Leu Asp 1025 1030 1035	3114
ttc tgt gcc cag gac ctg aac ccc tgc cag cac gat tca aag tgc Phe Cys Ala Gln Asp Leu Asn Pro Cys Gln His Asp Ser Lys Cys 1040 1045 1050	3159
atc cta act cca aag gga ttc aaa tgt gac tgc aca cca ggg tac Ile Leu Thr Pro Lys Gly Phe Lys Cys Asp Cys Thr Pro Gly Tyr 1055 1060 1065	3204
gta ggt gaa cac tgc gac atc gat ttt gac gac tgc caa gac aac Val Gly Glu His Cys Asp Ile Asp Phe Asp Asp Cys Gln Asp Asn 1070 1075 1080	3249
aag tgt aaa aac gga gcc cac tgc aca gat gca gtg aac ggc tat Lys Cys Lys Asn Gly Ala His Cys Thr Asp Ala Val Asn Gly Tyr 1085 1090 1095	3294
acg tgc ata tgc ccc gaa ggt tac agt ggc ttg ttc tgt gag ttt Thr Cys Ile Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Leu Phe Cys Glu Phe 1100 1105 1110	3339
tct cca ccc atg gtc ctc cct cgt agc gct cat cac cat cat cat Ser Pro Pro Met Val Leu Pro Arg Ser Ala His His His His His 1115 1120 1125	3384
cac tga His	3390

<210> 16
<211> 1129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Asn Asn Ile Thr Arg Ile Thr Lys Thr Asp Phe Ala Gly Leu Arg His
65 70 75 80

Leu Arg Val Leu Gln Leu Met Glu Asn Lys Ile Ser Thr Ile Glu Arg
85 90 95

Gly Ala Phe Gln Asp Leu Lys Glu Leu Glu Arg Leu Arg Leu Asn Arg
100 105 110

Asn His Leu Gln Leu Phe Pro Glu Leu Leu Phe Leu Gly Thr Ala Lys
115 120 125

Leu Tyr Arg Leu Asp Leu Ser Glu Asn Gln Ile Gln Ala Ile Pro Arg
130 135 140

Lys Ala Phe Arg Gly Ala Val Asp Ile Lys Asn Leu Gln Leu Asp Tyr
145 150 155 160

Asn Gln Ile Ser Cys Ile Glu Asp Gly Ala Phe Arg Ala Leu Arg Asp
165 170 175

Leu Glu Val Leu Thr Leu Asn Asn Asn Asn Ile Thr Arg Leu Ser Val
180 185 190

Ala Ser Phe Asn His Met Pro Lys Leu Arg Thr Phe Arg Leu His Ser
195 200 205

Asn Asn Leu Tyr Cys Asp Cys His Leu Ala Trp Leu Ser Asp Trp Leu
210 215 220

Arg Gln Arg Pro Arg Val Gly Leu Tyr Thr Gln Cys Met Gly Pro Ser
225 230 235 240

His Leu Arg Gly His Asn Val Ala Glu Val Gln Lys Arg Glu Phe Val
245 250 255

Cys Ser Gly His Gln Ser Phe Met Ala Pro Ser Cys Ser Val Leu His
260 265 270

Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys Arg Gly
275 280 285

Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu Pro Glu Thr Ile Thr Glu
290 295 300

Ile Arg Leu Glu Gln Asn Thr Ile Lys Val Ile Pro Pro Gly Ala Phe
305 310 315 320

Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn Gln Ile
325 330 335

Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu Asn Ser
340 345 350

Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu Leu Pro Lys Ser Leu Phe

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

355

360

365

Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile
 370 375 380

Asn Cys Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp Leu His Asn Leu Asn Leu
 385 390 395 400

Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr Ile Ala Lys Gly Thr Phe
 405 410 415

Ser Pro Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His Leu Ala Gln Asn Pro Phe
 420 425 430

Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala Asp Tyr Leu His Thr Asn
 435 440 445

Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr Ser Pro Arg Arg Leu Ala
 450 455 460

Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Ala
 465 470 475 480

Lys Glu Gln Tyr Phe Ile Pro Gly Thr Glu Asp Tyr Arg Ser Lys Leu
 485 490 495

Ser Gly Asp Cys Phe Ala Asp Leu Ala Cys Pro Glu Lys Cys Arg Cys
 500 505 510

Glu Gly Thr Thr Val Asp Cys Ser Asn Gln Lys Leu Asn Lys Ile Pro
 515 520 525

Glu His Ile Pro Gln Tyr Thr Ala Glu Leu Arg Leu Asn Asn Asn Glu
 530 535 540

Phe Thr Val Leu Glu Ala Thr Gly Ile Phe Lys Lys Leu Pro Gln Leu
 545 550 555 560

Arg Lys Ile Asn Phe Ser Asn Asn Lys Ile Thr Asp Ile Glu Glu Gly
 565 570 575

Ala Phe Glu Gly Ala Ser Gly Val Asn Glu Ile Leu Leu Thr Ser Asn
 580 585 590

Arg Leu Glu Asn Val Gln His Lys Met Phe Lys Gly Leu Glu Ser Leu
 595 600 605

Lys Thr Leu Met Leu Arg Ser Asn Arg Ile Thr Cys Val Gly Asn Asp
 610 615 620

Ser Phe Ile Gly Leu Ser Ser Val Arg Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn
 625 630 635 640

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

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Ser	Thr	Leu	Asn	Leu	Leu	Ala	Asn	Pro	Phe	Asn	Cys	Asn	Cys	Tyr	Leu
			660												670
Ala	Trp	Leu	Gly	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Arg	Ile	Val	Thr	Gly	Asn
		675					680					685			
Pro	Arg	Cys	Gln	Lys	Pro	Tyr	Phe	Leu	Lys	Glu	Ile	Pro	Ile	Gln	Asp
	690					695					700				
Val	Ala	Ile	Gln	Asp	Phe	Thr	Cys	Asp	Asp	Gly	Asn	Asp	Asp	Asn	Ser
705					710					715					720
Cys	Ser	Pro	Leu	Ser	Arg	Cys	Pro	Thr	Glu	Cys	Thr	Cys	Leu	Asp	Thr
				725					730					735	
Val	Val	Arg	Cys	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Lys	Val	Leu	Pro	Lys	Gly	Ile
			740					745					750		
Pro	Arg	Asp	Val	Thr	Glu	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Thr	Leu
		755					760					765			
Val	Pro	Lys	Glu	Leu	Ser	Asn	Tyr	Lys	His	Leu	Thr	Leu	Ile	Asp	Leu
	770					775					780				
Ser	Asn	Asn	Arg	Ile	Ser	Thr	Leu	Ser	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Met
785					790					795					800
Thr	Gln	Leu	Leu	Thr	Leu	Ile	Leu	Ser	Tyr	Asn	Arg	Leu	Arg	Cys	Ile
				805					810					815	
Pro	Pro	Arg	Thr	Phe	Asp	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Leu
			820					825					830		
His	Gly	Asn	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Phe	Asn	Asp	Leu
		835					840					845			
Ser	Ala	Leu	Ser	His	Leu	Ala	Ile	Gly	Ala	Asn	Pro	Leu	Tyr	Cys	Asp
	850					855					860				
Cys	Asn	Met	Gln	Trp	Leu	Ser	Asp	Trp	Val	Lys	Ser	Glu	Tyr	Lys	Glu
865					870					875					880
Pro	Gly	Ile	Ala	Arg	Cys	Ala	Gly	Pro	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Lys	Leu
				885					890					895	
Leu	Leu	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Lys	Phe	Thr	Cys	Gln	Gly	Pro	Val	Asp
			900					905						910	
Val	Asn	Ile	Leu	Ala	Lys	Cys	Asn	Pro	Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Lys
		915					920					925			
Asn	Asp	Gly	Thr	Cys	Asn	Ser	Asp	Pro	Val	Asp	Phe	Tyr	Arg	Cys	Thr
	930					935					940				
Cys	Pro	Tyr	Gly	Phe	Lys	Gly	Gln	Asp	Cys	Asp	Val	Pro	Ile	His	Ala
945					950					955					960

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Cys Ile Ser Asn Pro Cys Lys His Gly Gly Thr Cys His Leu Lys Glu
965 970 975

Gly Glu Glu Asp Gly Phe Trp Cys Ile Cys Ala Asp Gly Phe Glu Gly
980 985 990

Glu Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp Cys Glu Asp Asn Asp Cys Glu
995 1000 1005

Asn Asn Ser Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Asn Tyr Thr Cys Leu
1010 1015 1020

Cys Pro Pro Glu Tyr Thr Gly Glu Leu Cys Glu Glu Lys Leu Asp
1025 1030 1035

Phe Cys Ala Gln Asp Leu Asn Pro Cys Gln His Asp Ser Lys Cys
1040 1045 1050

Ile Leu Thr Pro Lys Gly Phe Lys Cys Asp Cys Thr Pro Gly Tyr
1055 1060 1065

Val Gly Glu His Cys Asp Ile Asp Phe Asp Asp Cys Gln Asp Asn
1070 1075 1080

Lys Cys Lys Asn Gly Ala His Cys Thr Asp Ala Val Asn Gly Tyr
1085 1090 1095

Thr Cys Ile Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Leu Phe Cys Glu Phe
1100 1105 1110

Ser Pro Pro Met Val Leu Pro Arg Ser Ala His His His His His
1115 1120 1125

His

<210> 17
<211> 717
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(717)

<400> 17	
atg tac agg atg caa ctc ctg tct tgc att gca cta agt ctt gca ctt	48
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu	
1 5 10 15	
gtc acg aat tca ttg cac tgc cct gcc gcc tgt acc tgt agc aac aat	96
Val Thr Asn Ser Leu His Cys Pro Ala Ala Cys Thr Cys Ser Asn Asn	
20 25 30	
atc gta gac tgt cgt ggg aaa ggt ctc act gag atc ccc aca aat ctt	144
Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Glu Ile Pro Thr Asn Leu	
35 40 45	
cca gag acc atc aca gaa ata cgt ttg gaa cag aac agc atc aga gtc	192
Pro Glu Thr Ile Thr Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Ser Ile Arg Val	
50 55 60	

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

atc cct cct gga gct ttc tca cca tat aaa aag ctt aga cga ctg gac Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Lys Lys Leu Arg Arg Leu Asp 65 70 75 80	240
ctg agc aat aat cag atc tct gaa ctt gca cca gat gct ttc caa gga Leu Ser Asn Asn Gln Ile Ser Glu Leu Ala Pro Asp Ala Phe Gln Gly 85 90 95	288
cta cgc tct ctg aat tca ctt gtc ctc tat gga aat aaa atc aca gaa Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys Ile Thr Glu 100 105 110	336
ctc ccc aaa agt tta ttt gaa gga ctg ttt tcc tta cag ctc cta tta Leu Pro Lys Ser Leu Phe Glu Gly Leu Phe Ser Leu Gln Leu Leu 115 120 125	384
ttg aat gcc aac aag ata aac tgc ctt cgg gta gat gct ttt cag gat Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Leu Arg Val Asp Ala Phe Gln Asp 130 135 140	432
ctc cac aac ttg aac ctt ctc tcc cta tat gac aac aag ctt cag acc Leu His Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys Leu Gln Thr 145 150 155 160	480
gtc gcc aag ggg acc ttt tca gct ctt cgg gcc att caa act atg cat Val Ala Lys Gly Thr 165 Phe Ser Ala Leu Arg Ala Ile Gln Thr Met His 170 175	528
ttg gcc cag aac ccc ttt att tgt gac tgc cat ctc aag tgg cta gcg Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys His Leu Lys Trp Leu Ala 180 185 190	576
gat tat ctc cat acc aac ccg att gag acc agt ggt gcc cgt tgc acc Asp Tyr Leu His Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala Arg Cys Thr 195 200 205	624
agc ccc cgc cgc ctg gca aac aaa aga att gga cag atc aaa agc aag Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile Lys Ser Lys 210 215 220	672
aaa ttc cgt tgt tca ggt agc gct cat cac cat cat cat cac tga Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His His 225 230 235	717

<210> 18
<211> 238
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 18

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

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841, 069 6

100	105	110	
atc aca gac ctc ccc cgt ggt gtg ttt gga ggc cta tac acc cta cag Ile Thr Asp Leu Pro Arg Gly Val Phe Gly Gly Leu Tyr Thr Leu Gln 115 120 125			384
ctc ctg ctc ctg aat gcc aac aag atc aac tgc atc cgg ccc gat gcc Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Ile Arg Pro Asp Ala 130 135 140			432
ttc cag gac ctg cag aac ctc tca ctg ctc tcc ctg tat gac aac aag Phe Gln Asp Leu Gln Asn Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys 145 150 155 160			480
atc cag agc ctc gcc aag ggc act ttc acc tcc ctg cgg gcc atc cag Ile Gln Ser Leu Ala Lys Gly Thr Phe Thr Ser Leu Arg Ala Ile Gln 165 170 175			528
act ctg cac ctg gcc cag aac cct ttc att tgc gac tgt aac ctc aag Thr Leu His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys Asn Leu Lys 180 185 190			576
tgg ctg gca gac ttc ctg cgc acc aat ccc atc gag acg agt ggt gcc Trp Leu Ala Asp Phe Leu Arg Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala 195 200 205			624
cgc tgt gcc agt ccc cgg cgc ctc gcc aac aag cgc atc ggg cag atc Arg Cys Ala Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile 210 215 220			672
aag agc aag aag ttc cgg tgc tca ggt agc gct cat cac cat cat cat Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His 225 230 235 240			720
cac tga His			726

<210> 20
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu 1 5 10 15	
Val Thr Asn Ser Leu Ser Ser Gly Ser Cys Pro Ala Met Cys Thr Cys 20 25 30	
Ser Asn Gly Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Thr Ala Ile Pro 35 40 45	
Ala Asn Leu Pro Glu Thr Met Thr Glu Ile Arg Leu Glu Leu Asn Gly 50 55 60	
Ile Lys Ser Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser Pro Tyr Arg Lys Leu Arg 65 70 75 80	
Arg Ile Asp Leu Ser Asn Asn Gln Ile Ala Glu Ile Ala Pro Asp Ala 85 90 95	
Phe Gln Gly Leu Arg Ser Leu Asn Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys 100 105 110	
Ile Thr Asp Leu Pro Arg Gly Val Phe Gly Gly Leu Tyr Thr Leu Gln Página 32	

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

115

120

125

Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Ile Arg Pro Asp Ala
130 135 140

Phe Gln Asp Leu Gln Asn Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys
145 150 155 160

Ile Gln Ser Leu Ala Lys Gly Thr Phe Thr Ser Leu Arg Ala Ile Gln
165 170 175

Thr Leu His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Ile Cys Asp Cys Asn Leu Lys
180 185 190

Trp Leu Ala Asp Phe Leu Arg Thr Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala
195 200 205

Arg Cys Ala Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Gly Gln Ile
210 215 220

Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His
225 230 235 240

His

<210> 21
<211> 726
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(726)

<400> 21	
atg tac agg atg caa ctc ctg tct tgc att gca cta agt ctt gca ctt	48
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu	
1 5 10 15	
gtc acg aat tca gcc aac tcc atc tcc tgc cct tcg ccc tgc acg tgc	96
Val Thr Asn Ser Ala Asn Ser Ile Ser Cys Pro Ser Pro Cys Thr Cys	
20 25 30	
agc aat aac atc gtg gac tgt cga gga aag ggc ttg atg gag att cct	144
Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Met Glu Ile Pro	
35 40 45	
gcc aac ttg ccg gag ggc atc gtc gaa ata cgc cta gaa cag aac tcc	192
Ala Asn Leu Pro Glu Gly Ile Val Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Ser	
50 55 60	
atc aaa gcc atc cct gca gga gcc ttc acc cag tac aag aaa ctg aag	240
Ile Lys Ala Ile Pro Ala Gly Ala Phe Thr Gln Tyr Lys Lys Leu Lys	
65 70 75 80	
cga ata gac atc agc aag aat cag ata tcg gat att gct cca gat gcc	288
Arg Ile Asp Ile Ser Lys Asn Gln Ile Ser Asp Ile Ala Pro Asp Ala	
85 90 95	
ttc cag ggc ctg aaa tca ctc aca tcg ctg gtc ctg tat ggg aac aag	336
Phe Gln Gly Leu Lys Ser Leu Thr Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys	
100 105 110	
atc acc gag att gcc aag gga ctg ttt gat ggg ctg gtg tcc cta cag	384

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6
Ile Thr Glu Ile Ala Lys Gly Leu Phe Asp Gly Leu Val Ser Leu Gln
115 120 125

ctg ctc ctc ctc aat gcc aac aag atc aac tgc ctg cgg gtg aac acg 432
Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Leu Arg Val Asn Thr
130 135 140

ttt cag gac ctg cag aac ctc aac ttg ctc tcc ctg tat gac aac aag 480
Phe Gln Asp Leu Gln Asn Leu Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys
145 150 155 160

ctg cag acc atc agc aag ggg ctc ttc gcc cct ctg cag tcc atc cag 528
Leu Gln Thr Ile Ser Lys Gly Leu Phe Ala Pro Leu Gln Ser Ile Gln
165 170 175

aca ctc cac tta gcc caa aac cca ttt gtg tgc gac tgc cac ttg aag 576
Thr Leu His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Val Cys Asp Cys His Leu Lys
180 185 190

tgg ctg gcc gac tac ctc cag gac aac ccc atc gag aca agc ggg gcc 624
Trp Leu Ala Asp Tyr Leu Gln Asp Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala
195 200 205

cgc tgc agc agc ccg cgc cga ctc gcc aac aag cgc atc agc cag atc 672
Arg Cys Ser Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Ser Gln Ile
210 215 220

aag agc aag aag ttc cgg tgc tca ggt agc gct cat cac cat cat cat 720
Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His
225 230 235 240

cac tga 726
His

<210> 22
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Asn Ser Ile Ser Cys Pro Ser Pro Cys Thr Cys
20 25 30

Ser Asn Asn Ile Val Asp Cys Arg Gly Lys Gly Leu Met Glu Ile Pro
35 40 45

Ala Asn Leu Pro Glu Gly Ile Val Glu Ile Arg Leu Glu Gln Asn Ser
50 55 60

Ile Lys Ala Ile Pro Ala Gly Ala Phe Thr Gln Tyr Lys Lys Leu Lys
65 70 75 80

Arg Ile Asp Ile Ser Lys Asn Gln Ile Ser Asp Ile Ala Pro Asp Ala
85 90 95

Phe Gln Gly Leu Lys Ser Leu Thr Ser Leu Val Leu Tyr Gly Asn Lys
100 105 110

Ile Thr Glu Ile Ala Lys Gly Leu Phe Asp Gly Leu Val Ser Leu Gln
115 120 125

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Leu Leu Leu Leu Asn Ala Asn Lys Ile Asn Cys Leu Arg Val Asn Thr
130 135 140

Phe Gln Asp Leu Gln Asn Leu Asn Leu Leu Ser Leu Tyr Asp Asn Lys
145 150 155 160

Leu Gln Thr Ile Ser Lys Gly Leu Phe Ala Pro Leu Gln Ser Ile Gln
165 170 175

Thr Leu His Leu Ala Gln Asn Pro Phe Val Cys Asp Cys His Leu Lys
180 185 190

Trp Leu Ala Asp Tyr Leu Gln Asp Asn Pro Ile Glu Thr Ser Gly Ala
195 200 205

Arg Cys Ser Ser Pro Arg Arg Leu Ala Asn Lys Arg Ile Ser Gln Ile
210 215 220

Lys Ser Lys Lys Phe Arg Cys Ser Gly Ser Ala His His His His His
225 230 235 240

His

<210> 23
<211> 1362
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1362)

<400> 23
atg tac agg atg caa ctc ctg tct tgc att gca cta agt ctt gca ctt 48
Met Tyr Arg Met 5 Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu 15 Leu
1

gtc acg aat tca ctt cgt cag gaa gat ttt cca cct cgc att gtt gaa 96
Val Thr Asn Ser Leu Arg Gln Glu Asp Phe Pro Pro Arg Ile Val Glu
20 25 30

cac cct tca gac ctg att gtc tca aaa gga gaa cct gca act ttg aac 144
His Pro Ser Asp Leu Ile Val Ser Lys Gly Glu Pro Ala Thr Leu Asn
35 40 45

tgc aaa gct gaa ggc cgc ccc aca ccc act att gaa tgg tac aaa ggg 192
Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys Gly
50 55 60

gga gag aga gtg gag aca gac aaa gat gac cct cgc tca cac cga atg 240
Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg Met
65 70 75 80

ttg ctg ccg agt gga tct tta ttt ttc tta cgt ata gta cat gga cgg 288
Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly Arg
85 90 95

aaa agt aga cct gat gaa gga gtc tat gtc tgt gta gca agg aat tac 336
Lys Ser Arg Pro Asp Glu Gly Val Tyr 105 Val Cys Val Ala Arg Asn Tyr
100 110

ctt gga gag gct gtg agc cac aat gca tcg ctg gaa gta gcc ata ctt 384
Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile Leu
115 120 125

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6																
cgg	gat	gac	ttc	aga	caa	aac	cct	tcg	gat	gtc	atg	gtt	gca	gta	gga	432
Arg	Asp	Asp	Phe	Arg	Gln	Asn	Pro	Ser	Asp	Val	Met	Val	Ala	Val	Gly	
130						135					140					
gag	cct	gca	gta	atg	gaa	tgc	caa	cct	cca	cga	ggc	cat	cct	gag	ccc	480
Glu	Pro	Ala	Val	Met	Glu	Cys	Gln	Pro	Pro	Arg	Gly	His	Pro	Glu	Pro	
145					150					155					160	
acc	att	tca	tgg	aag	aaa	gat	ggc	tct	cca	ctg	gat	gat	aaa	gat	gaa	528
Thr	Ile	Ser	Trp	Lys	Lys	Asp	Gly	Ser	Pro	Leu	Asp	Asp	Lys	Asp	Glu	
				165					170					175		
aga	ata	act	ata	cga	gga	gga	aag	ctc	atg	atc	act	tac	acc	cgt	aaa	576
Arg	Ile	Thr	Ile	Arg	Gly	Gly	Lys	Leu	Met	Ile	Thr	Tyr	Thr	Arg	Lys	
			180					185					190			
agt	gac	gct	ggc	aaa	tat	gtt	tgt	gtt	ggc	acc	aat	atg	gtt	ggg	gaa	624
Ser	Asp	Ala	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Gly	Thr	Asn	Met	Val	Gly	Glu	
		195					200					205				
cgt	gag	agt	gaa	gta	gcc	gag	ctg	act	gtc	tta	gag	aga	cca	tca	ttt	672
Arg	Glu	Ser	Glu	Val	Ala	Glu	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Arg	Pro	Ser	Phe	
	210					215					220					
gtg	gag	tcc	aag	tac	ggc	cct	cct	tgc	cct	ccc	tgc	cct	gcc	cct	gag	720
Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
225					230					235					240	
ttc	gag	ggc	gga	cct	agc	gtg	ttc	ctg	ttc	cct	cct	aag	cct	aag	gac	768
Phe	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				245					250					255		
acc	ctg	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtg	acc	tgt	gtg	gtg	gtg	gac	816
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
			260					265					270			
gtg	tcc	cag	gag	gac	cct	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	864
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
		275					280					285				
gtg	gag	gtg	cac	aac	gcc	aag	acc	aag	cct	cgg	gag	gag	cag	ttc	aat	912
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
	290					295					300					
tcc	acc	tac	cgg	gtg	gtg	tct	gtg	ctg	acc	gtg	ctg	cac	cag	gac	tgg	960
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
305					310					315					320	
ctg	aac	ggc	aaa	gaa	tac	aag	tgt	aag	gtc	tcc	aac	aag	ggc	ctg	ccc	1008
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
				325					330					335		
tcc	tcc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aag	gcc	aag	ggc	cag	cct	agg	gag	1056
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
			340					345					350			
cct	cag	gtg	tac	acc	ctg	cct	cct	agc	cag	gaa	gag	atg	acc	aag	aac	1104
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
		355					360					365				
cag	gtg	tcc	ctg	acc	tgt	ctg	gtg	aag	ggc	ttc	tac	cct	tcc	gac	atc	1152
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
	370					375					380					
gcc	gtg	gag	tgg	gag	tcc	aac	ggc	cag	cct	gag	aac	aac	tac	aag	acc	1200
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
	385				390					395				400		
acc	cct	cct	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctg	tac	tcc	agg	1248
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	
			405					410						415		
ctg	acc	gtg	gac	aag	tcc	cgg	tgg	cag	gag	ggc	aac	gtc	ttt	tcc	tgc	1296
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
			420					425					430			

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag tcc ctg 1344
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

tcc ctg tct ctg ggc tga 1362
Ser Leu Ser Leu Gly
450

<210> 24
<211> 453
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

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

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

Cys Lys Ala Glu Gly Arg Pro Thr Pro Thr Ile Glu Trp Tyr Lys Gly
50 55 60

Gly Glu Arg Val Glu Thr Asp Lys Asp Asp Pro Arg Ser His Arg Met
65 70 75 80

Leu Leu Pro Ser Gly Ser Leu Phe Phe Leu Arg Ile Val His Gly Arg
85 90 95

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

Leu Gly Glu Ala Val Ser His Asn Ala Ser Leu Glu Val Ala Ile Leu
115 120 125

Arg Asp Asp Phe Arg Gln Asn Pro Ser Asp Val Met Val Ala Val Gly
130 135 140

Glu Pro Ala Val Met Glu Cys Gln Pro Pro Arg Gly His Pro Glu Pro
145 150 155 160

Thr Ile Ser Trp Lys Lys Asp Gly Ser Pro Leu Asp Asp Lys Asp Glu
165 170 175

Arg Ile Thr Ile Arg Gly Gly Lys Leu Met Ile Thr Tyr Thr Arg Lys
180 185 190

Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Val Cys Val Gly Thr Asn Met Val Gly Glu
195 200 205

Arg Glu Ser Glu Val Ala Glu Leu Thr Val Leu Glu Arg Pro Ser Phe
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

LISTADO SECUENCIAS ESPAÑOL - COLO 00751 841 069 6

Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly
450

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 13 / 07 / 04 AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-158425-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 86 C.D

Cc.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of-Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Signature]

Je soussigné Me
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Signature]

ID: 216727

208 palabras → 1 pag.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e B. HILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24505 W. H.

9. Sceau: Jean M. KILIN

AVOCAT GÉNÉRAL

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

88

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris
- 6.- El 12 de Abril 2012

- 89
7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de París
 8. - Bajo el número **24506**
 9. - Sello: Tribunal Superior de París – República Francesa
 10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

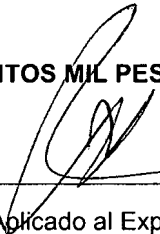
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0062712
		Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-158425- -00000-0000
Fecha: 2013-07-04 16:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

COLO: 00751-841069-6.

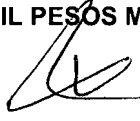
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0062654
		Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00
=====				

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-158425- -00000-0000

Fecha: 2013-07-04 16:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

0020: 00751-841-069-6

an

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07K 014/475	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1061163 11306336.6	(32) Fecha 2010/12/23 2011/10/14	(33) País FR EP
		(72) Inventor(es) FRÉDÉRIQUE DOL-GLEIZES GENEVIÈVE GUEGUEN-DORBES	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/23		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/06/28
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/22		N° publicación: WO 2012/085178 A1
	No. de solicitud PCT/EP2011/073739		
(54) Título: PROTEÍNA DE FUSIÓN ROBO1-FC PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA			

Resumen:

La presente invención se refiere al uso de una proteína Robo1-Fc para tratar el cáncer, en particular hepatocarcinomas.



No. 13-158425-00000-0000

Fecha: 2013-07-04 16:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

