



No. 14-143018- -00000-0000

Fecha: 2014-07-03 13:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Industria y Comercio T= F3

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO POLIPÉPTIDOS DE RECEPTORES DE
ACTIVINA VARIANTES, SOLOS O EN COMBINACION CON
QUIMIOTERAPIA, Y SUS USOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE AMGEN INC.

DOMICILIO Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 3 DE JULIO DE 2014



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-143018- -00000-0000

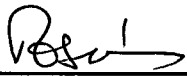
Fecha: 2014-07-03 13:44:05
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6

Resumen de radicación

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/US2012/070571	Fecha 19/12/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/106175	Fecha 18/07/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
POLIPÉPTIDOS DE RECEPTORES DE ACTIVINA VARIANTES, SOLOS O EN COMBINACION CON QUIMIOTERAPIA, Y SUS USOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
AMGEN INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
One Amgen Center Drive			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Thousand Oaks			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
California 91320		Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SUN		Jeonghoon	República de Korea
2. TAM		Lei-Ting Tony	Estados Unidos de América
3. HAN		Huiquan	Estados Unidos de América
4. KWAK		Keith Soo-Nyung	Estados Unidos de América
5. ZHOU		Xiaolan	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de America	California 91320	Thousand Oaks	4340 Camino De La Rosa
2. Estados Unidos de America	California 91362	Thousand Oaks	3427 Indian Ridge Circle
3. Estados Unidos de America	California 91362	Thousand Oaks	3353 Crossland Street
4. Estados Unidos de America	California 91320	Thousand Oaks	1588 Blue Canyon Street
5. Estados Unidos de America	California 91320	Thousand Oaks	3876 Rodene Street
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
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		3132408	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Bogotá, D.C.		mail@rubiolawyers.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
Estados Unidos de America		US	13/329,897 19/12/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>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.</i>			
☐ 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		
<i>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.</i>			
☐ 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		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ 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	N° 14-0068482 14-0068483	Fecha 01/07/2014 01/07/2014
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
		HUMBERTO RUBIO CAMACHO	
FIRMA		NOMBRE DEL FIRMANTE	
17'192.062		50.007 C.S.J.	
DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 67		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 13		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☐ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ 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.	
		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 reivindicación adicional a 10.	

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 7 3		Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-143018-	0	
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 (3) el cd anexo contiene un total de (5) archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0068482

Bogotá D.C., Julio 01 de 2014 - 14:36:23

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644042884	01/07/2014	3.915.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-143018-00000-0000

Fecha: 2014-07-03 13:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE

PCT/US2012/070571

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 1 de 2014 - 14:36:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0068483

Bogotá D.C., Julio 01 de 2014 - 14:36:23

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644042884	01/07/2014	3.915.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-143018- -00000-0000

Fecha: 2014-07-03 13:44:05 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

EXCEDENTE DE REIVINDICACION

PCT/US2012/070571

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 1 de 2014 - 14:36:24



No. 14-143018- -00000-0000

Fecha: 2014-07-03 13:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U1

- ☐ 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 ☐

POLYPEPTIDOS DE RECEPTORES DE ACTIVINA VARIANTES, SOLOS O EN COMBINACION CON QUIMIOTERAPIA, Y SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad en base al documento U. S. con número de serie 13/329.897, presentado el 19 de diciembre de 2011, cuya descripción completa se incorpora en la presente por referencia, para todos los fines.

[0002] Esta solicitud se refiere al documento U. S. con número de serie 13/080.515, presentada el 5 de abril de 2011, ahora pendiente, que es un documento divisional U. S. con número de serie 12/074.877, presentado el 5 de marzo de 2008, ahora otorgado como patente U. S. N.º 7.947.646, que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 61/065.474, presentada el 11 de febrero de 2008 y la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 60/905.459, presentada el 6 de marzo de 2007, en las que se basan sus descripciones y se incorporan por referencia en la presente.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS

[0003] La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo intitulado A-1219-US-CIP_SeqList.txt que tiene un tamaño de 265.085 bytes y fue creado el 19 de diciembre de 2011. La información en el formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en la presente por referencia en su totalidad

CAMPO DE LA INVENCION

[0004] El campo técnico de esta invención se refiere a los miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y los receptores de TGF- β solubles, así como los métodos de modular las actividades de los miembros de la familia de TGF- β para el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0005] La familia de proteínas del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) incluye los factores de crecimiento transformante β (TGF- β), activinas, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico

derivado del cerebro (BDNF), y factores de crecimiento/diferenciación (GDFs). Estos miembros de la familia están involucrados en la regulación de una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen la proliferación, diferenciación y otras funciones celulares.

[0006] El factor de crecimiento/diferenciación 8 (GDF-8), también conocido como miostatina, es un miembro de la familia de TGF- β expresado en la mayoría de las células del tejido musculoesquelético en desarrollo y adulto. La miostatina parece cumplir un papel esencial en el control negativo en el crecimiento del músculo esquelético (McPherron et al., *Nature* (Londres) 387, 83–90 (1997)). Se ha demostrado que el antagonismo de la miostatina aumenta la masa muscular magra en los animales (McFerron et al., *supra*, Zimmers et al., *Science* 296:1486 (2002)).

[0007] Otro miembro de la familia de proteínas de TGF- β es un factor de crecimiento/diferenciación relacionado, GDF-11. GDF-11 tiene aproximadamente 90% de identidad de la secuencia de aminoácidos con la miostatina. GDF-11 tiene un papel en el patrón axial en el desarrollo de los animales (Oh et al, *Genes Dev* 11:1812–26 (1997)), y también parece cumplir un papel en el desarrollo y crecimiento del músculo esquelético.

[0008] Las activinas A, B y AB son homodímeros y heterodímeros respectivamente de dos cadenas de polipéptidos, βA y βB (Vale et al. *Nature* 321, 776–779 (1986), Ling et al., *Nature* 321, 779–782 (1986)). Las activinas fueron descubiertas originalmente como péptidos gonadales que participan en la regulación de la síntesis de la hormona folículo estimulante, y en la actualidad se considera que están involucradas en la regulación de diversas actividades biológicas. La activina A es una forma predominante de la activina.

[0009] La activina, miostatina, GDF-11 y otros miembros de la superfamilia de TGF- β se unen y señalizan a través de una combinación de los receptores de activina tipo II y activina tipo IIB, los cuales son serina/treonina quinasas de transmembrana (Harrison et al., *J. Biol. Chem.* 279, 28.036 a 28.044 (2004)). Los estudios de reticulación han determinado que la miostatina es capaz de unirse a los receptores de activina tipo II ActRIIA y ActRIIB in vitro (Lee et al., *PNAS USA* 98:9306–11 (2001)). También hay evidencia de que GDF-11 se une tanto a ActRIIA como ActRIIB (Oh et al., *Genes Dev.* 16:2749–54 (2002)).

[0010] Se sabe que la expresión de la proteína de TGF- β se asocia con una variedad de enfermedades y trastornos. Por lo tanto, las moléculas terapéuticas capaces

de antagonizar varias proteínas de TGF- β simultáneamente pueden ser particularmente efectivas para estas enfermedades y trastornos.

[0011] Además, la producción de proteínas terapéuticas puede ser complicada por problemas que ocurren durante la expresión y purificación de la proteína. Uno de los problemas es la agregación de proteínas durante la expresión o purificación. La acumulación de altos niveles de proteínas durante las condiciones de cultivo celular puede llevar a la agregación. Los procesos de purificación pueden exponer la proteína a factores adicionales que promueven mayor agregación (Cromwell, M.E.M. et al., The AAPS Journal 8:E572–E579, 2006). Se pueden realizar intentos para reducir los factores que causan la agregación, sin embargo, existe la necesidad de diseñar proteínas que tengan una tendencia reducida a formar agregados. La presente invención satisface la necesidad de moléculas terapéuticas que se unen a múltiples ligandos, y tienen agregación reducida y por lo tanto, una mejor capacidad de fabricación, con el fin de producir eficientemente proteínas útiles para el tratamiento de estados de enfermedad de relacionados con TGF- β .

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0012] La presente invención proporciona una proteína aislada que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina humana variante (designado vActRIIB o sActRIIB). Tal como se usa en la presente, la expresión polipéptido vActRIIB se refiere tanto a polipéptidos vActRIIB humanos como a polipéptidos vActRIIB5 humanos. En una forma de realización, la proteína comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2 ó 18, en donde los aminoácidos ya sea en la posición E28 o R40 o tanto en la posición E28 como R40 se sustituyen con otro aminoácido no nativo y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11. En una forma de realización, la proteína comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2 ó 18, en donde los aminoácidos en las posiciones E28 o R40 o tanto E28 como R40 se sustituyen con un aminoácido no nativo y en donde el péptido señal se elimina y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11. En una forma de realización, la proteína comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2 ó 18, en donde los aminoácidos en las posiciones E28 o R40 o tanto E28 como R40 se sustituyen con otro aminoácido, en donde la secuencia señal se elimina y se trunca el terminal N del polipéptido maduro y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11. En una forma de realización, polipéptido

vActRIIB truncado maduro N-terminal carece de los cuatro aminoácidos N-terminales o los seis aminoácidos N-terminales de la secuencia madura, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11. En una forma de realización, la sustitución en la posición E28 se selecciona del grupo que consiste en W, Y y A. En otra forma de realización, la sustitución en la posición E28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y. En otra forma de realización, la sustitución en la posición R40 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en G, Q, M, H, K y N. En otra forma de realización, la sustitución en la posición E28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y y la sustitución en la posición R40 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, G, Q, M, H, K y N. En otra forma de realización, el polipéptido también comprende una proteína heteróloga. En una forma de realización, la proteína heteróloga es un dominio Fc. En otra forma de realización, el dominio Fc es un dominio Fc de IgG humana.

[0013] En una forma de realización, la proteína comprende polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97.

[0014] En otra forma de realización, la proteína comprende un polipéptido codificado por el polinucleótido que tiene la secuencia establecida en SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94, 96 o su complemento.

[0015] En otro aspecto, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislado que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido vActRIIB. En una forma de realización, la molécula de ácido nucleico comprende un polinucleótido que tiene la secuencia de ácidos nucleicos establecida en SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 69, 71, 92, 94, 96 o su complemento.

[0016] En otra forma de realización, la molécula de ácido nucleico comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97. En otra forma de realización, la molécula de ácido nucleico también comprende una secuencia de regulación de la transcripción o de la traducción. En otro

aspecto, se proporciona un vector recombinante que comprende la molécula de ácido nucleico vActRIIB. En otro aspecto, se proporcionan células huésped que comprenden los vectores recombinantes y se proporcionan métodos de producción de los polipéptidos vActRIIB.

[0017] La presente invención también proporciona una composición que contiene al menos un polipéptido vActRIIB o proteína de la presente invención. En una forma de realización, la composición es una composición farmacéutica que contiene el polipéptido vActRIIB o la proteína en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0018] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad de desgaste muscular en un sujeto que sufre de un trastorno por administración de una composición terapéutica que contiene un polipéptido vActRIIB o proteína al sujeto. La enfermedad de desgaste muscular incluye o resulta, pero sin limitación, de las siguientes condiciones: caquexia por cáncer, distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, insuficiencia cardíaca crónica, caquexia química, caquexia de HIV/sida, insuficiencia renal, uremia, artritis reumatoidea, sarcopenia relacionada con la edad, fragilidad relacionada con la edad, atrofia orgánica, síndrome del túnel carpiano, privación de andrógenos y desgaste muscular debida a la inactividad de un prolongado reposo en cama, lesión de la médula espinal, ACV, fractura ósea y envejecimiento. El desgaste muscular también puede resultar de la ingravidez debida a los vuelos espaciales, resistencia a la insulina, desgaste muscular debido a quemaduras, privación de andrógenos y otros trastornos. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad correlacionada con la expresión de la activina A. En una forma de realización, la enfermedad es cáncer. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno metabólico que comprende la administración de una composición terapéutica a un sujeto que necesita de dicho tratamiento, en donde el trastorno metabólico se selecciona de pérdida ósea, diabetes, obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglicemia, privación de andrógenos y síndrome metabólico. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de terapia génica que comprende la administración de un vector que codifica un polipéptido vActRIIB o proteína de la presente invención a un sujeto que lo necesita, en donde el vector es capaz de expresar el polipéptido vActRIIB o la proteína en el sujeto.

[0019] En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende i) un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11, y

ii) un agente quimioterapéutico. El receptor IIB de activina variante de la composición farmacéutica puede tener una sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB que se selecciona del grupo que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y por E. En otra forma de realización, la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E o la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB es W. En otras formas de realización más, el polipéptido vActRIIB carece de la secuencia señal N-terminal. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica también comprende un portador farmacéuticamente aceptable, un producto quimioterapéutico y el polipéptido de receptor IIB de activina variante.

[0020] En otro aspecto, el agente quimioterapéutico de la composición farmacéutica es un análogo de nucleósido. En otras formas de realización, el agente quimioterapéutico puede ser 5-fluorouracilo o dacarbazina.

[0021] En otra forma de realización, se proporciona un método de inhibición de la actividad de miostatina en un sujeto que necesita de tal tratamiento que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende i) un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB) en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11 y ii) un agente quimioterapéutico. El receptor IIB de activina variante de la composición farmacéutica puede tener una sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB que se selecciona del grupo que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y por E. En otra forma de realización, la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E o la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB es W. En otras formas de realización más, el polipéptido vActRIIB carece de la secuencia señal N-terminal.

[0022] En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, en donde la activina se sobreexpresa en un sujeto que necesita de dicho

tratamiento que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición que comprende i) un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11 y ii) un agente quimioterapéutico. El receptor IIB de activina variante de la composición farmacéutica puede tener una sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB que se selecciona del grupo que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y por E. En otra forma de realización, la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E o la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB es W. En otras formas de realización más, el polipéptido vActRIIB carece de la secuencia señal N-terminal.

[0023] En un aspecto de la invención, se puede usar el método anterior para tratar cánceres. Los cánceres pueden ser cáncer testicular, cáncer de ovario o melanoma.

[0024] En otra forma de realización, se proporciona un método de reducción del tamaño de una masa tumoral en un sujeto que necesita de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende i) un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11 y ii) un agente quimioterapéutico. El receptor IIB de activina variante de la composición farmacéutica puede tener una sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB que se selecciona del grupo que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y por E. En otra forma de realización, la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E o la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB es W. En otras formas de realización más, el polipéptido vActRIIB carece de la secuencia señal N-terminal. La masa tumoral puede resultar de cáncer testicular u ovárico o un melanoma.

[0025] En otra forma de realización más, se proporciona un método de tratamiento de melanoma, en un sujeto que necesita de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de

SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11.

[0026] En otra forma de realización, se proporciona un método de tratamiento de una condición que tiene sobreexpresión de factores angiogénicos, en un sujeto que necesita de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de polipéptidos de SEQ ID NO: 18 excepto por una sustitución de aminoácido simple en la posición 28, en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11. La condición puede ser cáncer y el cáncer puede ser cáncer de ovario. VEGF-A o Ang-1 puede estar sobreexpresado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0027] Figura 1. La Figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos de IgG1Fc ActRIIB-humana soluble de tipo salvaje (SEQ ID NO: 98). La secuencia del péptido señal está en negrita, seguida por el dominio extracelular maduro ActRIIB, y IgG1 Fc humana en itálica, que incluye una región bisagra parcial. Los aminoácidos E28 y R40 están subrayados. La secuencia ligadora GGGGS (SEQ ID NO: 75) está en itálica y subrayada.

[0028] Figura 2. La Figura 2 muestra la secuencia de aminoácidos de IgG1Fc ActRIIB5-humana soluble (SEQ ID NO: 99). La secuencia del péptido señal está en negrita, seguida por el dominio de ActRIIB5 soluble maduro, y la IgG1 Fc humana, que incluye una región bisagra parcial, está en itálica. E28 y R40 están subrayadas. La secuencia ligadora (GGGGS) (SEQ ID NO: 75) está en itálica y subrayada.

[0029] Figura 3. La Figura 3 muestra el efecto de tratamiento con vActRIIB-Fc E28W soluble sobre la masa testicular (Figura 3A) y ovárica (Figura 3B) en ratones deficientes en inhibina- α .

[0030] Figuras 4A-4B. La Figura 4 muestra el efecto del tratamiento con vActRIIB-Fc E28W soluble sobre las tasas de supervivencia en ratones deficientes en inhibina- α machos (Figura 4A) y hembras (Figura 4B).

[0031] Figura 5. La Figura 5 muestra el efecto del tratamiento con vActRIIB-Fc E28W soluble sobre el peso corporal en ratones portadores del tumor 26 de colon.

[0032] Figura 6. La Figura 6 muestra el efecto del tratamiento con vActRIIB-Fc E28W soluble sobre la supervivencia de ratones portadores del tumor 26 de colon.

[0033] Las Figuras 7A–7D muestran los niveles de activina en los ratones (Figura 7A) y el efecto de sActRIIB (E28W) sobre el cáncer ovárico (OC) (Figuras 7A–7D) en los ratones KO. La Figura 7A muestra los niveles de activina en tejido normal y cáncer ovárico. *** $P < 0.001$, prueba t de Student; $n = 20$. La Figura 7B muestra el efecto de sActRIIB sobre los niveles de activina. Los valores son media $\pm$ SEM. ***: $P < 0.001$ versus control WT. $n = 6–12$. La Figura 7C muestra los cambios en la masa ovárica con sActRIIB. Los valores son media $\pm$ SEM. ***: $P < 0.001$ versus control WT. $n = 6–10$. La Figura 7D muestra tumores ováricos en ratones tratados y no tratados. Barra de escala = 10 mm

[0034] Las Figuras 8A–8B muestran que el bloqueo de la Activina A anula la sobreexpresión de los niveles de VEGF en los tumores ováricos (Figura 8A) y la activación de la caspasa-3 en los tumores testiculares después del tratamiento con sActRIIB (E28W) (Figura 8B). Figura 8A – Los valores son media SEM. *: $P < 0.05$; prueba t de Student. $n = 10$. Figura 8B– ** $P < 0.01$, prueba t de Student.

[0035] Las Figuras 9A–9B muestran el efecto del antagonista de activina sActRIIB (E28W) y agentes quimioterapéuticos citotóxicos sobre el crecimiento tumoral. La Figura 9A muestra el efecto de sActRIIB y 5–Fu sobre la inhibición del crecimiento tumoral de TOV–21G en ratones desnudos. Los cambios en los volúmenes tumorales se registraron en forma longitudinal. ***: $P < 0.001$ versus PBS; #: $P < 0.05$ versus 5–Fu; ¶: $P < 0.01$ versus sActRIIB; ANOVA de mediciones repetidas; $n = 12$. La Figura 9B muestra el efecto de sActRIIB y dacarbazina sobre el crecimiento de xenoinjertos de melanoma humano G361 en ratones desnudos. Los resultados del volumen tumoral (mm^3) se expresan como la media $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ versus grupos PBS. Estadística basada en ANOVA de mediciones repetidas = 8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0036] Se describen los polipéptidos y proteínas que comprenden la variante del receptor activina humano IIB (vActRIIB; también denominado como sActRIIB). Estas proteínas y polipéptidos se caracterizan por su capacidad para unirse a al menos una de tres proteínas de TGF- β , miostatina (GDF-8), activina A, y GDF-11, e inhibir las actividades de estas proteínas. Estas proteínas y polipéptidos también presentan una tendencia reducida a agregarse en comparación con los polipéptidos que no contienen las modificaciones descritas en la presente. Las modificaciones consisten en sustituciones de aminoácidos en las posiciones 28, 40, o ambas 28 y 40 con referencia a ActRIIB de tipo

salvaje de número de acceso NP_001097 (SEQ ID NO: 47), y el dominio extracelular de ActRIIB (SEQ ID NO: 18) o ActRIIB5 (SEQ ID N.º: 2).

[0037] Como se usa en la presente, el término "miembros de la familia TGF- β " o "proteínas de TGF- β " se refiere a los factores de crecimiento estructuralmente relacionados de la familia del factor de crecimiento transformante que incluye las activinas, y las proteínas del factor de crecimiento y diferenciación (GDF), Kingsley et al. *Genes Dev.* 8: 133–146 (1994), McPherron et al. *Growth factors and cytokines in health y disease*, Vol. 1B, D. LeRoith y C.Bondy. ed., JAI Press Inc., Greenwich, Conn, USA: pp 357–393).

[0038] GDF-8, también denominada como miostatina, es un regulador negativo del tejido músculo esquelético (McPherron et al. *PNAS USA* 94:12457–12461 (1997)). La miostatina se sintetiza como un complejo de proteína inactiva de aproximadamente 375 aminoácidos de longitud, que tiene acceso a GenBank N.º: AAB86694 (SEQ ID NO: 49) para ser humano. La proteína precursora se activa por escisión proteolítica en un sitio de procesamiento tetrabásico para producir un prodominio inactivo N-terminal y una proteína C-terminal de aproximadamente 109 aminoácidos que se dimeriza para formar un homodímero de aproximadamente 25 kDa. Este homodímero es la proteína biológicamente activa madura (Zimmers et al., *Science* 296, 1486 (2002)).

[0039] Como se usa en la presente, el término "prodominio" o "propéptido" se refiere a la proteína N-terminal inactiva que se escinde para liberar la proteína C-terminal activo. Como se usa en la presente, el término "miostatina" o "miostatina madura" se refiere al polipéptido C-terminal maduro, biológicamente activo, en forma de monómero, dímero u otro, así como fragmentos biológicamente activos o polipéptidos relacionados que incluyen variantes alélicas, variantes de empalme, y péptidos de fusión y polipéptidos. Se ha informado que la miostatina tiene 100% de identidad de secuencia entre muchas especies, que incluye, seres humanos, ratón, pollo, porcino, pavo, y rata (Lee et al., *PNAS* 98, 9306 (2001)).

[0040] Como se usa en la presente. GDF-11 se refiere a la BMP (proteína morfogenética ósea) que tiene el número de acceso de Swissprot O95390 (SEQ ID NO: 50), así como variantes y homólogos de especie de esa proteína. GDF-11 tiene aproximadamente 90% de identidad con la miostatina en el nivel de aminoácidos. GDF-11 está involucrada en la regulación de los patrones anterior/posterior del esqueleto axial (McPherron et al, *Nature Genet.* 22 (93): 260–264 (1999); Gamer et al, *Dev. Biol.* 208 (1), 222–232 (1999)) pero se desconocen las funciones posnatales.

[0041] La activina A es el homodímero de las cadenas de polipéptidos βA . Como se usa en la presente, el término "activina A" se refiere a la proteína de activina que tiene acceso a GenBank Número: NM_002192 (SEQ ID N^o: 48), así como variantes y homólogos de especie de esta proteína.

RECEPTORES DE ACTIVINA

[0042] Como se usa en la presente, el término receptores de activina tipo II B (ActRIIB) se refiere a los receptores de activina humana que tienen número de acceso NP_001097 (SEQ ID NO: 47). El término ActRIIB soluble abarca el dominio extracelular de ActRIIB (SEQ ID NO: 18), ActRIIB5 (SEQ ID NO: 2) y estas secuencias donde la arginina de la posición 64 se sustituye también con alanina.

VARIANTES DE POLIPÉPTIDOS DE ActRIIB

[0043] La presente invención proporciona proteínas aisladas que comprenden variantes de polipéptidos del receptor ActRIIB humano soluble (denominado en la presente como polipéptidos vActRIIB, o variantes de polipéptidos o sActRIIB). Como se usa en la presente, el término "proteína vActRIIB" se refiere a una proteína que comprende un polipéptido vActRIIB. Como se usa en la presente, el término "aislado" se refiere a una molécula de proteína o polipéptido purificada en cierto grado a partir del material endógeno. Estos polipéptidos y proteínas se caracterizan por tener la capacidad de unirse e inhibir la actividad de alguna de activina A, miostatina, o GDF-11. En algunas formas de realización, la afinidad de unión de las variantes de polipéptidos para activina A, miostatina, o GDF-11 es mejor es comparación con los polipéptidos de tipo salvaje.

[0044] En una forma de realización, el polipéptido de vActRIIB tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 2 o 18 en que los aminoácidos de la posición E28 o R40, o ambas posiciones E28 y R40 se sustituyen con otro aminoácido no nativo y donde el polipéptido es capaz de unirse a miostatina, activina A, o GDF-11. En otra forma de realización, los polipéptidos de vActRIIB son las versiones maduras, o las versiones madura truncadas de estas secuencias. Como se usa en la presente, el término "polipéptido de vActRIIB maduro" se refiere al polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos señal suprimida. En una forma de realización, las secuencias maduras son, por ejemplo, los aminoácidos 19 a 160 de la SEQ ID NO: 2, y los aminoácidos 19 a 134 de la SEQ ID NO: 18, donde uno o ambos aminoácidos de las posiciones 28 y 40 están sustituidos con otro aminoácido no nativo y los polipéptidos retienen la capacidad de unirse a la activina A, miostatina, o GDF-11. Como se usa en la presente el término polipéptido

de vActRIIB maduro truncado se refiere al polipéptido que tiene la secuencia señal y además los aminoácidos del extremo N-terminal del polipéptido maduro suprimidos. En una forma de realización, los 4 aminoácidos N-terminal maduro o los aminoácidos N-terminal maduro del polipéptido maduro están suprimidos. En esta forma de realización, las secuencias maduras truncadas son, por ejemplo, los aminoácidos 23 a 160 de la SEQ ID NO: 2, o aminoácidos 25 a 160 de la SEQ ID NO: 2; y aminoácidos 23 a 134 de la SEQ ID NO: 18, o aminoácidos 25 a 134 de la SEQ ID NO: 18 donde uno o ambos aminoácidos de las posiciones 28 y 40 están sustituidos con aminoácidos no tipo salvaje que retienen la capacidad de unirse a la activina A, miostatina, o GDF-11. Como se usa en la presente, el término “posición 28” y “posición 40” (es decir, E28 y R40) se refiere a la posición del aminoácido con referencia a las secuencias SEQ ID NOS: 2 y 18 que incluye una secuencia señal de 18 aminoácidos. Por coherencia, si los polipéptidos de vActRIIB maduros presentan sustituciones en la posición 10 y/o posición 22, o polipéptidos maduros truncados presentan sustituciones en la posición 6 y/o posición 18, o sustituciones en las posiciones 4 y/o posición 16 con respecto a las secuencias maduras o maduras truncadas, estas variantes también se denominarán con respecto a las SEQ ID NOS: 2 y 18 de longitud completa, o como se muestra en la Figura 1 o 2, es decir, la sustitución de aminoácido en la posición E28 y/o R40. Tales formas de realización maduras o formas de realización N-terminal truncadas se ejemplifican a continuación.

[0045] En una forma de realización, la sustitución en la posición E28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en W, Y y A. En una forma de realización, la sustitución en la posición 28 es W. En otra forma de realización la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y. En otra forma de realización, la sustitución en la posición 40 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en G, Q, M, H, K y N. En otra forma de realización la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y y la sustitución en la posición 40 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, G, Q, M, H, K y N. En una forma de realización, la proteína comprende polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97. En otra forma de realización, la proteína comprende un polipéptido codificado por el polinucleótido que tiene la secuencia establecida en el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13,

15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94, 96 o su complemento.

[0046] En una forma de realización, las secuencias señal se eliminan del polipéptido vActRIIB, dejando los polipéptidos variantes maduros. Se pueden usar diversos péptidos señal en la preparación de los polipéptidos de la presente solicitud. Los péptidos señal pueden tener la secuencia mostrada en las Figuras 1 y 2 (SEQ ID NO: 73) o secuencias señal alternativas como SEQ ID NO: 74, la secuencia señal para SEQ ID NOS: 2 y 18. Se puede usar cualquier otro péptido señal útil para expresar polipéptidos vActRIIB o vActRIIB5.

[0047] En otra forma de realización, los polipéptidos vActRIIB tienen secuencias que son sustancialmente similares a SEQ ID NOS: 2 y 18. Tal como se usa en la presente, la expresión “sustancialmente similar” se refiere a polipéptidos que tienen al menos aproximadamente el 80% de identidad, al menos aproximadamente el 85% de identidad, al menos aproximadamente el 90% de identidad, al menos aproximadamente el 95% de identidad, al menos aproximadamente el 98% de identidad o al menos aproximadamente el 99% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NOS: 2 y 18 y en donde uno o los dos aminoácidos en las posiciones 28 y/o 40 se sustituyen con aminoácidos de tipo no silvestre, en donde el polipéptido retiene la actividad del polipéptido de SEQ ID NOS: 2 y 18, que es la capacidad de unir e inhibir miostatina, activina A o GDF-11. Además, la expresión “polipéptido vActRIIB” comprende fragmentos de SEQ ID NOS: 2 ó 18 como truncaciones N- y C-terminales que contienen las sustituciones en la posición 28 y/o 40 descritas en la presente, en donde el polipéptido es capaz de unir e inhibir miostatina, activina A o GDF-11.

[0048] Tal como se usa en la presente, la expresión “derivado” de los polipéptidos vActRIIB y vActRIIB5 se refiere a la unión de al menos un resto químico adicional o al menos un polipéptido adicional para formar conjugados covalentes o agregados tales como grupos glicosilo, lípidos, grupos acetilo o polipéptidos de fusión C-terminales o N-terminales, conjugación con moléculas de PEG y otras modificaciones que se describen a continuación de forma más completa. Los polipéptidos de receptores ActRIIB variantes (vActRIIB) también pueden incluir modificaciones adicionales y derivados, que incluyen modificaciones a los términos C y N que surgen del procesamiento debido a la expresión en diversos tipos celulares tales como células de mamíferos, E. coli, levaduras y otras células huésped recombinantes. También se incluyen fragmentos de polipéptido vActRIIB

y polipéptidos que comprenden sitios inactivados de N-glicosilación, sitios de procesamiento de proteasa inactivada o sustituciones conservativas de aminoácido, de las secuencias de polipéptidos establecidas en SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97.

[0049] Tal como se usa en la presente, la expresión una “actividad de polipéptido vActRIIB o vActRIIB5” o “una actividad biológica de un polipéptido ActRIIB o ActRIIB5 soluble” se refiere a una o varias actividades in vitro o in vivo de los polipéptidos vActRIIB y vActRIIB5 incluyendo, pero sin limitación, aquellas demostradas en los Ejemplos siguientes. Las actividades de los polipéptidos vActRIIB incluyen, pero sin limitación, la capacidad de unirse con miostatina o activina A o GDF-11 y la capacidad de reducir o neutralizar una actividad de miostatina o activina A o GDF-11. Tal como se usa en la presente, la expresión “capaz de unirse” con miostatina, activina A o GDF-11 se refiere a una unión medida por medio de métodos conocidos en el arte, como el método Biacore descrito en el Ejemplo 2 de abajo. Además, en el Ejemplo 2, el ensayo pMARE a base de células C2C12 mide la actividad neutralizante de activina A, actividad neutralizante de miostatina y actividad neutralizante de GDF-11. Las actividades in vivo incluyen, pero sin limitación, aumento de peso corporal, aumento de masa muscular magra, aumento de la masa muscular esquelética, reducción de la masa grasa tal como se demuestra en los modelos animales siguientes y como se conoce en el arte. Las actividades biológicas también incluyen la reducción o la prevención de caquexia causada por ciertos tipos de tumores, prevención del crecimiento de ciertos tipos de tumores y mayor supervivencia de ciertos modelos animales. Más abajo se proporciona una posterior discusión de las actividades del polipéptido vActRIIB.

[0050] Los polipéptidos de la presente invención también comprenden polipéptidos heterólogos unidos con el polipéptido vActRIIB ya sea directamente o a través de una secuencia ligadora para formar una proteína de fusión. Tal como se usa en la presente, la expresión “proteína de fusión” se refiere a una proteína que tiene un polipéptido heterólogo unido por medio de técnicas de ADN recombinante. Los polipéptidos heterólogos incluyen, pero sin limitación, polipéptidos Fc, rótulos His y dominios zipper de leucina para promover la oligomerización y la estabilización de los polipéptidos ActRIIB variantes tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/29581, que se incorpora en la presente por referencia. En una forma de realización, el polipéptido heterólogo es un polipéptido o

dominio Fc. En una forma de realización, el dominio Fc se selecciona de un dominio Fc de IgG1, IgG2 e IgG4 humana. Se proporcionan en SEQ ID NOS: 80, 82 y 84. vActRIIB también puede comprender toda o una parte de la secuencia bisagra de la IgG1, IgG2 o IgG4 adyacente a esta región Fc de IgG respectiva. La secuencia bisagra completa para IgG1, IgG2 e IgG4 se proporcionan en SEQ ID NOS: 76, 77 y 78, respectivamente.

[0051] El polipéptido vActRIIB también puede comprender opcionalmente una secuencia “ligadora”. Los ligadores sirven primariamente como un espaciador entre un polipéptido y un segundo polipéptido heterólogo u otro tipo de fusión o entre dos o más polipéptidos ActRIIB variantes. En una forma de realización, el ligador se forma con aminoácidos ligados entre sí por enlaces peptídicos, con preferencia de 1 a 20 aminoácidos ligados por enlaces peptídicos, en donde los aminoácidos están seleccionados de 20 aminoácidos naturales. Uno o varios de estos aminoácidos pueden estar glicosilados, tal como lo entienden los expertos en el arte. En una forma de realización, los 1 a 20 aminoácidos están seleccionados de glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina y lisina. Con preferencia, un ligador se forma de una mayoría de aminoácidos que están estéricamente impedidos, tales como glicina y alanina. Los ligadores de ejemplo son poliglicinas (en particular, (Gly)₅, (Gly)₈, poli(Gly–Ala) y polialaninas. Un ligador apropiado de ejemplo como se muestra en los Ejemplos siguientes es (Gly)₄Ser (SEQ ID NO: 75). En otra forma de realización, vActRIIB puede comprender un ligador bisagra, que es una secuencia ligadora proporcionada adyacente a la región bisagra, tal como se ejemplifica en SEQ ID NO: 79.

[0052] Los ligadores también son ligadores no peptídicos. Por ejemplo, se pueden usar ligadores de alquilo como –NH–(CH₂)_s–C(O)–, en donde s = 2–20. Estos ligadores de alquilo también pueden estar sustituidos por cualquier grupo no estéricamente impedido como alquilo inferior (por ejemplo, C₁–C₆), acilo inferior, halógeno (por ejemplo, Cl, Br), CN, NH₂, fenilo, etc.

[0053] En una forma de realización, los polipéptidos vActRIIB se pueden unir con un polipéptido Fc, directamente o por medio de un ligador o por medio de un ligador bisagra. En una forma de realización, Fc es un Fc de IgG humana. vActRIIB unido con Fc incluyen, por ejemplo, vActRIIB–IgG1Fc, E28A (SEQ ID NO: 60); vActRIIB–IgG1Fc, E28W (SEQ ID NO: 62), vActRIIB–IgG1Fc, E28Y (SEQ ID NO: 64), vActRIIB–IgG Fc, R40G (SEQ ID NO: 66), vActRIIB5–IgG1Fc, E28A (SEQ ID NO: 70) y vActRIIB5–IgG1Fc E28W (SEQ ID NO: 72), tal como se muestra en las Tablas 1 y 2 y se describe en los Ejemplos de la presente.

Otras formas de realización incluyen vActRIIB-IgG2 Fc, E28W (SEQ ID NO: 91), vActRIIB-IgG2 Fc, E28Y (SEQ ID NO: 93) y vActRIIB-IgG2 Fc (SEQ ID NO: 95). Las variantes demostraron producir menos agregación en comparación con la IgG2 de ActRIIB-IgG2 de tipo salvaje, tal como se demuestra en los Ejemplos de abajo.

[0054] Los polipéptidos vActRIIB revelados en la presente también se pueden unir con una molécula no polipeptídica con fines de conferir propiedades deseadas como reducción de la degradación y/o aumento de la vida media, reducción de la toxicidad, reducción de inmunogenicidad y/o aumento de la actividad biológica de los polipéptidos ActRIIB. Las moléculas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, polímeros lineales tales como polietilenglicol (PEG), polilisina, un dextrano; un lípido, un grupo colesterol (como un esteroide); un carbohidrato o una molécula de oligosacárido.

[0055] En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aislado que comprenden polinucleótidos que codifican los polipéptidos vActRIIB de la presente invención. Tal como se usa en la presente, la expresión “aislado” se refiere a moléculas de ácido nucleico purificadas en cierto grado de material endógeno. En una forma de realización, la molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende un polinucleótido que codifica los polipéptidos de SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97. Debido a la degeneración conocida del código genético, en donde más de un codón puede codificar el mismo aminoácido, una secuencia de ADN puede variar de la mostrada en SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 y 96 o la cadena complementaria de SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 y 96 y aún codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97. Tales secuencias de ADN variantes pueden dar como resultado mutaciones silenciosas que se producen durante la producción o pueden ser el producto de mutagénesis deliberada de estas secuencias.

[0056] En otra forma de realización, la molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende un polinucleótido que tiene la secuencia de polinucleótidos establecida en SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 y 96 o la cadena

complementaria de SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 y 96. En otra forma de realización, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico que hibridan en condiciones rigurosas o moderadas con las regiones que codifican los polipéptidos de SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 y 96 en donde el polipéptido codificado comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 y 97 y en donde el polipéptido codificado mantiene una actividad de un polipéptido vActRIIB.

[0057] Las moléculas de ácido nucleico de la invención incluyen ADN en forma de cadena simple y cadena doble, así como el complemento de ARN de este. ADN incluye, por ejemplo, ADNc, ADN genómico, ADN sintético, ADN amplificado por PCR, y combinaciones de estos. El ADN genómico se puede aislar por técnicas convencionales, tales como mediante el uso de la ADN de la SEQ ID Nos: 1 o 17, o un fragmento adecuado de este, como una sonda. El ADN genómico que codifica los polipéptidos de ActRIIB se obtiene de bibliotecas genómicas que están disponibles para numerosas especies. El ADN sintético está disponible a partir de la síntesis química de fragmentos de oligonucleótidos superpuestos seguido del ensamblaje de los fragmentos para reconstituir parte o la totalidad de las regiones codificadoras y secuencias flanqueantes. El ARN se puede obtener a partir de vectores de expresión procariotas que dirigen la síntesis de alto nivel de ARNm, tales como vectores que usan promotores T7 y ARN polimerasa. El ADNc se obtiene de bibliotecas preparadas a partir de ARNm aislado de diversos tejidos que expresan ActRIIB. Las moléculas de ADN de la invención incluyen genes de longitud completa así como polinucleótidos y fragmentos de estos. El gen de longitud completa también puede incluir secuencias que codifican la secuencia señal N-terminal.

[0058] En otro aspecto de la presente invención, también se proporcionan vectores de expresión que contienen las secuencias de ácidos nucleicos, y también se proporcionan células huésped transformadas con tales vectores y métodos para producir los polipéptidos vActRIIB. El término "vector de expresión" se refiere a un plásmido, fago, virus o vector para expresar un polipéptido a partir de una secuencia de polinucleótidos. Los vectores para la expresión de los polipéptidos de vActRIIB contienen como mínimo las secuencias requeridas para la propagación del vector y para la expresión del inserto clonado. Un

vector de expresión comprende una unidad transcripcional que comprende un ensamblaje de (1) un elemento o elementos genéticos que tienen un papel regulador en la expresión génica, por ejemplo, promotores o potenciadores, (2) una secuencia que codifica los polipéptidos vActRIIB que se transcriben en ARNm y se traducen en proteína, y (3) secuencias de iniciación y terminación de transcripción apropiadas. Estas secuencias además pueden incluir un marcador de selección. Los vectores adecuados para la expresión en las células huésped son fácilmente disponibles y las moléculas de ácido nucleico se insertan en los vectores usando técnicas de ADN recombinante estándares. Tales vectores pueden incluir promotores que funcionan en tejidos específicos, y vectores virales para la expresión de vActRIIB en células humanas o animales específicas. Un vector de expresión ilustrativo adecuado para la expresión de vActRIIB es el pDSRa, (descrito en WO 90/14363, incorporado en la presente por referencia) y sus derivados, que contiene polinucleótidos vActRIIB, así como cualquier vectores adecuados adicionales conocidos en la técnica o descritos a continuación.

[0059] La aplicación también proporciona métodos de preparación de polipéptidos vActRIIB. Se puede utilizar una variedad de otros sistemas de expresión/huésped. Estos sistemas incluyen, pero sin limitación microorganismos tales como bacterias transformadas con bacteriófago recombinante, vectores de expresión de plásmido o cósmido de ADN; levadura transformada con vectores de expresión de levadura; sistemas de células de insecto infectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células de plantas transfectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, virus de mosaico de la coliflor, CaMV, virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformadas con vectores de expresión bacterianos (por ejemplo, plásmido Ti o pBR322); o sistemas de células animales. Las células de mamífero útiles en la producción de proteína recombinante incluyen pero sin limitación células VERO, células HeLa, líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), o sus derivados tales como Veggie CHO y líneas de células relacionadas que crecen en medio libre de suero (ver Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31) o cepa CHO DX-B11, que es deficiente en DHFR (ver Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216-20), células COS tales como línea COS-7 de células de riñón de mono (ATCC CRL 1651) (ver Gluzman et al., 1981, Cell 23:175), W138, BHK, HepG2, 3T3 (ATCC CCL 163), RIN, MDCK, A549, PC12, K562, células L, células C127, líneas celulares BHK (ATCC CRL 10), la línea celular CV1/EBNA derivada de la línea celular de riñón de mono verde africano CV1 (ATCC CCL 70) (ver McMahan et al.,

1991, EMBO J. 10:2821), células de riñón embrionarias humanas, tales como 293, 293 EBNA o MSR 293, células epidérmicas humanas A431, células Colo205 humanas, otras líneas celulares de primate transformadas, células diploides normales, cepas celulares derivadas de cultivo in vitro de tejido primario, primaria explantes, HL-60, U937, células HaK o Jurkat. La expresión en mamíferos permite la producción de polipéptidos secretados o solubles que pueden ser recuperados del medio de cultivo.

[0060] Mediante el uso de un sistema huésped–vector apropiado, los polipéptidos vActRIIB se producen de forma recombinante por medio del cultivo de una célula huésped transformada con un vector de expresión que contiene las moléculas de ácido nucleico de la presente invención en condiciones que permiten la producción. Las células transformadas se pueden utilizar para la producción de polipéptidos de alto rendimiento de largo plazo,. Una vez que tales células se transforman con vectores que contienen marcadores seleccionables, así como el casete de expresión deseado, las células se pueden dejar crecer durante 1–2 días en un medio enriquecido antes de cambiar a un medio selectivo. El marcador seleccionable se diseña para permitir el crecimiento y la recuperación de células que expresan con éxito las secuencias introducidas. Grupos de células transformadas de manera estable resistentes pueden proliferar usando técnicas de cultivo de tejidos apropiadas para la línea celular empleada. Un panorama general de la expresión de proteínas recombinantes se encuentra en *Methods of Enzymology*, 185 v, Goeddel, DV, ed., Academic Press (1990).

[0061] En algunos casos, tal como en la expresión mediante sistemas procariotas, los polipéptidos expresados de esta invención pueden necesitar ser "replegados" y oxidados en una estructura terciaria adecuada y se generan uniones disulfuro con el fin de ser biológicamente activos. El replegamiento se puede lograr usando numerosos procedimientos bien conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, exponer el polipéptido solubilizado a un pH normalmente por encima de 7 en presencia de un agente caotrópico. La selección de caotrópico es similar a las elecciones utilizadas para la solubilización de cuerpos de inclusión, sin embargo un caotrópico se usa normalmente en una concentración inferior. Los ejemplos de agentes caotrópicos son guanidina y urea. En la mayoría de los casos, la solución de replegamiento/oxidación también contendrá un agente reductor más su forma oxidada en una relación específica para generar un potencial redox particular que permite que se produzca la transposición de disulfuro para la formación de puentes de cisteína. Algunas cuplas redox comúnmente utilizados incluyen

cisteína/cistamina, glutatión/ditiobisGSH, cloruro cúprico, ditioneitol DTT /ditiano DTT, y 2-mercaptoetanol (BME)/ditio-bME. En muchos casos, se puede usar un cosolvente para aumentar la eficiencia del replegamiento. Los cosolventes comúnmente usados incluyen glicerol, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, y arginina.

[0062] Además, los polipéptidos se pueden sintetizar en solución o sobre un soporte sólido de acuerdo con técnicas convencionales. Varios sintetizadores automáticos están disponibles en el comercio y se pueden utilizar de acuerdo con protocolos conocidos. Ver, por ejemplo, Stewart y Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d.Ed., Pierce Chemical Co. (1984); Tam et al., *J Am Chem Soc*, 105:6442, (1983); Merrifield, *Science* 232:341–347 (1986); Barany y Merrifield, *The Peptides*, Gross y Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1–284; Barany et al., *Int J Pep Protein Res*, 30:705–739 (1987).

[0063] Los polipéptidos y proteínas de la presente invención se pueden purificar de acuerdo con técnicas de purificación de proteínas que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Estas técnicas implican, en un nivel, el fraccionamiento bruto de las fracciones proteínicas y no proteínicas. Después de haber separado los polipéptidos de péptidos de otras proteínas, el péptido o polipéptido de interés se puede purificar adicionalmente usando técnicas cromatográficas y electroforéticas para lograr la purificación parcial o completa (o purificación hasta la homogeneidad). El término "polipéptido aislado" o "polipéptido purificado" tal como se usa en la presente, pretende referirse a una composición, aislable de otros componentes, en la que el polipéptido se purifica en algún grado con respecto a su estado obtenible naturalmente. Por lo tanto, un polipéptido purificado también se refiere a un polipéptido que está libre del ambiente en el que se puede producir naturalmente. Generalmente, "purificado" se referirá a una composición de polipéptido que se ha sometido a fraccionamiento para eliminar diversos otros componentes, y cuya composición retiene sustancialmente su actividad biológica expresada. Cuando se utiliza el término "sustancialmente purificado", esta denominación se referirá a un péptido o composición de polipéptido en la que el polipéptido o péptido forma el componente principal de la composición, tales como que constituye aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, o aproximadamente 90% o más de las proteínas en la composición.

[0064] Diversas técnicas adecuadas para usar en la purificación serán bien conocidas por los expertos en la técnica. Estas incluyen, por ejemplo, precipitación con

sulfato de amonio, PEG, anticuerpos (inmunoprecipitación) y similares o por desnaturalización térmica, seguido de centrifugación; cromatografía, tal como cromatografía de afinidad (columnas de Proteína-A), intercambio iónico, filtración en gel, fase inversa, hidroxilapatita, cromatografía de interacción hidrofóbica; isoelectroenfoque; electroforesis en gel; y combinaciones de estas técnicas. Como es generalmente conocido en la técnica, se considera que se puede modificar el orden de realización de las diversas etapas de purificación, o que se pueden omitir ciertas etapas, y aún dar como resultado un método adecuado para la preparación de un polipéptido sustancialmente purificado. Los ejemplos de etapas de purificación se proporcionan en los siguientes Ejemplos.

[0065] Los expertos en la técnica conocerán varios métodos para cuantificar el grado de purificación del polipéptido a la luz de la presente descripción. Estos incluyen, por ejemplo, la determinación de la actividad de unión específica de una fracción activa, o evaluación de la cantidad de péptido o polipéptido dentro de una fracción mediante análisis SDS/PAGE. Un método preferido para evaluar la pureza de una fracción de polipéptido es calcular la actividad de unión de la fracción, para compararla con la actividad de unión del extracto inicial, y de este modo calcular el grado de purificación, en la presente evaluado por un "número de veces de purificación". Las unidades reales usadas para representar la cantidad de actividad de unión, obviamente, dependerán de la técnica de ensayo particular elegida para seguir la purificación y si el polipéptido o péptido exhibe o no una actividad de unión detectable.

[0066] Las variantes de polipéptidos de activina tipo IIB se unen a ligandos que activan las cascadas de degradación en músculo. Los polipéptidos de vActRIIB capaces de unirse e inhibir la actividad de los ligandos activina A, la miostatina, y/o GDF-11, tienen potencial terapéutico contra las enfermedades que implican la atrofia muscular, así como el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, tumores de ovario, tumores de próstata y melanoma y otras enfermedades como se muestra en los siguientes Ejemplos.

[0067] Sin embargo, la agregación se puede producir cuando se expresan o purifican los polipéptidos de ActRIIB o ActRIIB5 tipo salvaje. Esta agregación incluye la formación de oligómeros estructurados durante la expresión y la generación de agregado no estructurado durante la expresión y después de la purificación del polipéptido.

[0068] Los enfoques combinados de análisis de la estructura, modelado molecular, y espectrometría de masas han indicado que la multimerización puede surgir en los polipéptidos de ActRIIB mediante la formación de enlaces disulfuro intermolecular con la

ayuda de las interacciones electrostáticas y de enlace hidrógeno entre los polipéptidos ActRIIB no glicosiladas. Existen enlaces de hidrógeno significativos en la interfaz de dos moléculas de ActRIIB; por ejemplo, entre la cadena lateral E28 en un ActRIIB y la cadena lateral R40 en el otro ActRIIB. Además, existen interacciones electrostáticas críticos entre E28 en un ActRIIB y R40 en el otro ActRIIB.

[0069] Estas interacciones electrostáticas pueden contribuir significativamente a aumentar la población de dímeros de ActRIIB temporales, lo que produce la promoción de formación de enlaces no covalentes y/o covalentes entre las unidades de ActRIIB. La interacción entre los residuos 28 y 40 es la más crítica entre estas interacciones ya que estos dos residuos están involucrados en los enlaces dobles de hidrógeno y una fuerte interacción electrostática. Los residuos 28 y 40 están involucrados en las interacciones ActRIIB:ActRIIB y no en las interacciones ActRIIB: ligando. Por lo tanto, los residuos 28 y 40 se pueden sustituir con aminoácidos no nativos de acuerdo con la invención, para mejorar la solubilidad, y reducir la agregación de los polipéptidos del receptor. Por lo tanto, E28 y R40 fueron sustituidos, respectivamente, con otros posibles aminoácidos naturales, expresados, y analizados por Biacore como se muestra a continuación. La unión determinada por Biacore se muestra en las Tablas 1A y 1B en el siguiente Ejemplo 2. Además, el porcentaje de agregación de los polipéptidos vActRIIB se determinan a continuación.

[0070] Los resultados de los siguientes Ejemplos muestran reducción de la agregación para los polipéptidos y proteínas de vActRIIB que tienen las sustituciones de aminoácidos descriptas en la presente, mientras que retienen la capacidad para unirse y neutralizar la miostatina, activina A, o GDF-11.

ANTICUERPOS

[0071] La presente invención incluye además anticuerpos que se unen a las variantes de polipéptidos de ActRIIB, que incluyen los que se unen específicamente a los polipéptidos vActRIIB de la presente invención. Como se usa en la presente el término "se une específicamente" se refiere a anticuerpos que tienen una afinidad de unión (K_a) para los polipéptidos de vActRIIB de 10^6 M^{-1} o mayor. Como se usa en la presente, el término "anticuerpo" se refiere a anticuerpos intactos que incluyen anticuerpos policlonales (ver, por ejemplo, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow y Lane (eds), Cold Spring Harbor Press, (1988)), y anticuerpos monoclonales (ver, por ejemplo, Patente U.S. Nos. RE 32.011, 4,902.614, 4.543.439 y 4.411,993, y *Monoclonal Antibodies: A New Dimension in*

Biological Analysis, Plenum Press, Kennett, McKearn y Bechtol (eds.) (1980)). Como se usa en la presente, el término "anticuerpo" también se refiere a un fragmento de un anticuerpo tal como F (ab), F (ab'), F (ab')₂, Fv, Fc, y anticuerpos de cadena simple que se producen por técnicas de ADN recombinante o por escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. El término "anticuerpo" también se refiere a anticuerpos biespecíficos o bifuncionales, que son un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas pesada/liviana diferentes y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir por una variedad de métodos que incluyen fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. (Ver Songsivilai et al, Clin. Exp. Immunol 79:315–321 (1990), Kostelny et al., J. Immunol.148: 1547–1553 (1992)).

[0072] Como se usa en la presente el término "anticuerpo" también se refiere a anticuerpos quiméricos, es decir, anticuerpos que tienen un dominio constante del anticuerpo inmunoglobulina humana acoplado a uno o más dominios variables del anticuerpo inmunoglobulina no humanas, o fragmentos de estos (ver, por ejemplo, la patente U.S. N.º 5.595.898 y la Patente U.S. N.º 5.693.493). Los anticuerpos también se refieren anticuerpos "humanizados" (ver, por ejemplo, Pat U.S. N.º 4.816.567 y WO 94/10332), minicuerpos (WO 94/09817), maxicuerpos, y los anticuerpos producidos por animales transgénicos, en los que un animal transgénico que contiene una proporción de los genes productores de anticuerpo humano, pero deficientes en la producción de anticuerpos endógenos son capaces de producir anticuerpos humanos (ver, por ejemplo, Méndez et al., Nature Genetics 15:146–156 (1997), y en la patente U.S. N.º 6.300.129). El término "anticuerpos" también incluye anticuerpos multiméricos, o un complejo de orden superior de proteínas, tales como anticuerpos heterodiméricos y anticuerpos antiidiotípicos. "Anticuerpos" incluye también anticuerpos anti-idiotípicos. Se pueden usar anticuerpos contra v de ActRIIB, por ejemplo, para identificar y cuantificar vActRIIB in vitro e in vivo.

[0073] También se incluyen anticuerpos policlonales de cualquier mamífero, por ejemplo anticuerpos de ratón y rata, y anticuerpos de conejo, que se unen específicamente a los polipéptidos de vActRIIB descritos en la presente, que incluyen las SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95, y 97.

[0074] Dichos anticuerpos se utilizan como herramientas de investigación y en ensayos cuantitativos para la detección y el ensayo de los polipéptidos descritos en la

presente. Tales anticuerpos se obtienen usando métodos descritos anteriormente y como se conoce en la técnica.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0075] También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen las proteínas y polipéptidos vActRIIB de la presente invención. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva del polipéptido o proteína en mezcla con materiales farmacéuticamente aceptables y materiales de formulación fisiológicamente aceptables. La composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, la osmolaridad, viscosidad, claridad, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de disolución o liberación, adsorción o penetración de la composición. Los materiales de formulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o sodio de hidrógeno sulfito); tampones (tales como borato, bicarbonato, TrisHCl, citratos, fosfatos, otros ácidos orgánicos); agentes de aumento de volumen (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como el ácido etilendiamintetraacético (EDTA)); agentes complejizantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, betaciclodextrina o hidroxipropilbetaciclodextrina); rellenos; monosacáridos; disacáridos y otros hidratos de carbono (tales como glucosa, manosa, o dextrinas); proteínas (tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas); colorantes; aromatizantes y agentes de dilución; agentes emulsionantes; polímeros hidrofílicos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones de formadores de sales (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol de fenetilo, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tales como Pluronic, PEG, ésteres de sorbitano, polisorbato tales como polisorbato 20, polisorbato 80, Triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (sacarosa o sorbitol); agentes de tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos (preferentemente sodio o cloruro de potasio, sorbitol manitol); vehículos de suministro; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos

(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, AR Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990).

[0076] La composición farmacéutica óptima será determinada por un experto en el arte dependiendo de, por ejemplo, la ruta de administración pretendida, formato de suministro y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, supra. Tales composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de clearance *in vivo* del polipéptido. Por ejemplo, las composiciones adecuadas pueden ser agua para inyección y solución fisiológica para la administración parenteral.

[0077] El vehículo o portador primario en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o portador adecuado puede ser agua para inyección, solución fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales comunes en composiciones para la administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero son ejemplos de vehículos adicionales. Otros ejemplos de composiciones farmacéuticas comprenden tampón de Tris con pH 7,0–8,5 aproximadamente, o tampón de acetato con pH 4,0–5,5 aproximadamente, que puede incluir además sorbitol o un sustituto adecuado del mismo. En una forma de realización de la presente invención, las composiciones se pueden preparar para su almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tiene el grado deseado de pureza con agentes de formulación opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences, supra) en forma de torta liofilizada o de solución acuosa. Además, la composición terapéutica puede formularse como un liofilizado usando excipientes apropiados tales como sacarosa.

[0078] Las formulaciones se pueden suministrar por una variedad de métodos, por ejemplo, por terapia de inhalación, por vía oral o por inyección. Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para uso en esta invención pueden ser en forma de solución acuosa libre de pirógenos, parenteralmente aceptable, que comprende el polipéptido deseado en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para inyección parenteral es el agua destilada estéril en la que un polipéptido se formula como una solución estéril, isotónica, conservada adecuadamente. Otra preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (ácido poliláctico, ácido poliglicólico), perlas o liposomas, que proporcionan la

liberación controlada o sostenida del producto que después puede suministrarse a través de una inyección de depósito. El ácido hialurónico también puede utilizarse y esto puede tener el efecto de promover la duración sostenida en la circulación. Otros medios adecuados para la introducción de la molécula deseada incluyen los dispositivos de administración de fármacos implantables.

[0079] En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración inyectable se pueden formular en soluciones acuosas, con preferencia, en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o solución salina fisiológicamente tamponada. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódico, sorbitol o dextrano. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo, triglicéridos o los liposomas. Los polímeros amino policatiónicos no lipídicos también se pueden usar para la entrega. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. En otra forma de realización, una composición farmacéutica puede formularse para su inhalación. Las soluciones para ser inhaladas también se pueden formular con un propulsor para su administración en aerosol. En aún otra forma de realización, las soluciones se pueden nebulizar. La administración pulmonar se describe adicionalmente en la solicitud PCT N° PCT/US94/001875, que describe la administración pulmonar de proteínas modificadas químicamente.

[0080] También se contempla que ciertas formulaciones puedan administrarse por vía oral. En una forma de realización de la presente invención, las moléculas que se administran de esta manera se pueden formular con o sin los vehículos utilizados habitualmente en la composición de formas de dosificación sólidas tales como los comprimidos y las cápsulas. Por ejemplo, una cápsula puede diseñarse para liberar la porción activa de la formulación en un punto en el tracto gastrointestinal cuando se maximiza la biodisponibilidad; y así la degradación presistémica se reduce al mínimo. Pueden incluirse algunos agentes adicionales para facilitar la absorción de la molécula terapéutica. Pueden emplearse también diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de

fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes de comprimidos y aglutinantes. Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte en dosificaciones adecuadas para la administración oral. Tales vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, y similares, para su ingestión por el paciente.

[0081] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de la combinación de compuestos activos con excipiente sólido y tratando la mezcla de gránulos resultante (opcionalmente, después de la molienda) para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Se pueden añadir auxiliares adecuados, si así se desea. Los excipientes adecuados incluyen cargas de hidratos de carbono o proteínas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, papa u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; gomas, incluyendo goma árabe y tragacanto; y proteínas, tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar y el ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

[0082] Los núcleos de grageas se pueden usar junto con los revestimientos adecuados, tales como soluciones de azúcar concentradas, que también pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Colorantes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificación del producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo, es decir, la dosificación.

[0083] Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral también incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un recubrimiento, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas o aglutinantes, tales como lactosa o almidones, lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como los aceites grasos, líquido o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

[0084] Las composiciones farmacéuticas adicionales serán evidentes para los expertos en el arte, incluyendo formulaciones que implican polipéptidos en formulaciones de entrega sostenida, o controlada. Las técnicas para formular una variedad de otros medios de entrega sostenida, o de entrega controlada, tales como los portadores de liposomas, las micropartículas bioerosionables o perlas porosas e inyecciones de depósito, también son conocidas por los expertos en el arte. Véase, por ejemplo, PCT/US93/00829 que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la administración de composiciones farmacéuticas. Los ejemplos adicionales de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, poliláctidos (U.S. 3.773.919, EP 58.481), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato (Sidman et al., Biopolímeros, 22:547–556 (1.983), poli (2-hidroxietil-metacrilato) (Langer et al., J. Biomed Mater Res., 15:167–277, (1.981); Langer et al., Chem. Tech, 12:98–105 (1982)), etileno acetato de vinilo (Langer et al., supra.) o poli-D(–)-3-hidroxibutírico (documento EP 133.988). Las composiciones de liberación sostenida también incluyen liposomas, que pueden prepararse por cualquiera de los varios métodos conocidos en el arte. Véase, por ejemplo, Eppstein et al., PNAS (U.S.), 82:3.688 (1985); EP 36.676; EP 88.046; EP 143.949.

[0085] La composición farmacéutica que se utilizará para la administración *in vivo* típicamente debe ser estéril. Esto puede conseguirse por filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando se liofiliza la composición, la esterilización usando este método puede llevarse a cabo ya sea antes o después de la liofilización y la reconstitución. La composición para administración parenteral puede almacenarse en forma liofilizada o en solución. Además, las composiciones parenterales generalmente se colocan en un contenedor que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

[0086] Una vez que la composición farmacéutica se ha formulado, puede almacenarse en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, o un polvo deshidratado o liofilizado. Tales formulaciones pueden almacenarse ya sea en una forma lista para usar o en una forma (por ejemplo, liofilizada) que requiere la reconstitución antes de la administración.

[0087] En una realización específica, la presente invención se refiere a kits para producir una unidad de administración de dosis única. Los kits pueden contener cada uno tanto un primer recipiente que tenga una proteína seca y un segundo recipiente que tenga una formulación acuosa. También se incluyen dentro del alcance de esta invención kits que contienen jeringas individuales y de cámaras múltiples precargadas (por ejemplo, jeringas de líquido y liojeringas).

[0088] Una cantidad eficaz de una composición farmacéutica a emplear terapéuticamente dependerá, por ejemplo, del contexto terapéutico y de los objetivos. Un experto en el arte apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento, por lo tanto, variarán dependiendo, en parte, de la molécula suministrada, de la indicación para la que se está utilizando el polipéptido, la vía de administración y el tamaño (peso corporal, órgano superficie o el tamaño del órgano) y condición del paciente (la edad y salud general). De acuerdo con ello, el clínico puede titular la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. Una dosis típica puede variar desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Las composiciones polipéptidos pueden ser preferiblemente inyectables o que se administren por vía intravenosa. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada tres a cuatro días, cada semana o cada dos semanas dependiendo de la tasa media de vida y el aclaramiento de la formulación particular. La frecuencia de la dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos del polipéptido en la formulación utilizada. Típicamente, una composición se administra hasta que se alcance una dosis que consiga el efecto deseado. Por consiguiente, la composición se puede administrar como una dosis única o como dosis múltiples (en las mismas o diferentes concentraciones/dosis) con el paso del tiempo o como una infusión continua. El perfeccionamiento de la dosis adecuada se realiza de forma rutinaria. Las dosificaciones apropiadas pueden determinarse a través del uso de datos de dosis/respuesta apropiados.

[0089] La vía de administración de la composición farmacéutica concuerda con procedimientos conocidos, por ejemplo, por vía oral, a través de inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intralesional, intraportales, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, o intraperitoneal; así como intranasal, enteral, tópica, sublingual, uretral, medios vaginales, rectales o por sistemas de liberación

sostenida o por dispositivos de implantación. Cuando se desee, las composiciones se pueden administrar por inyección de bolo o continuamente mediante infusión o mediante dispositivo de implantación. Alternativamente o adicionalmente, la composición puede administrarse localmente a través de la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que la molécula deseada se ha absorbido o encapsulado. Cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo puede implantarse en cualquier tejido u órgano adecuado y la entrega de la molécula deseada puede ser mediante difusión, bolo de liberación temporizada o una administración continua.

[0090] En algunos casos, los polipéptidos de vActRIIB de la presente invención se pueden liberar mediante el implante de ciertas células que se han manipulado genéticamente, usando métodos tales como los descritos en la presente, para expresar y secretar el polipéptido. Tales células pueden ser células animales o humanas, y pueden ser autólogas, heterólogas o xenogénicas. Opcionalmente, las células pueden ser inmortalizadas. Con el fin de disminuir la probabilidad de una respuesta inmunológica, las células pueden ser encapsuladas para evitar la infiltración de los tejidos circundantes. Los materiales de encapsulación son normalmente recintos o membranas poliméricas biocompatibles, semipermeables que permiten la liberación del producto de polipéptido pero impiden la destrucción de las células por el sistema inmunitario del paciente o por otros factores perjudiciales de los tejidos circundantes.

[0091] También se prevé la terapia génica in vivo de vActRIIB en la que una molécula de ácido nucleico que codifica vActRIIB, o un derivado de vActRIIB se introduce directamente en el sujeto. Por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica un vActRIIB se introduce en las células blanco a través de la inyección local de un constructo de ácido nucleico con o sin un vector de suministro apropiado, tal como un vector de virus adeno-asociado. Los vectores virales alternativos incluyen, pero sin limitación, retrovirus, adenovirus, herpes simple, virus y vectores de virus del papiloma. La transferencia física del vector de virus se puede obtener in vivo por la inyección local del constructo de ácido nucleico deseado u otro vector de suministro apropiado que contiene la secuencia de ácidos nucleicos deseada, transferencia mediada por liposomas, inyección directa (ADN desnudo), o bombardeo de micropartículas (pistola génica).

USOS DE COMPOSICIONES DE vActRIIB

[0092] La presente invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para reducir o neutralizar la cantidad o actividad de la miostatina, activina A, o GDF-11 in vivo e in vitro mediante el contacto de los polipéptidos con el polipéptido de vActRIIB. Los polipéptidos de vActRIIB tienen una alta afinidad por la miostatina, activina A, y GDF-11, y son capaces de reducir e inhibir las actividades biológicas de al menos uno de miostatina, activina A y GDF-11. En algunas formas de realización, los polipéptidos de vActRIIB exhiben mejor actividad en comparación con los polipéptidos de ActRIIB tipo salvaje. Esto se demuestra en los siguientes Ejemplos.

[0093] En un aspecto, la presente invención proporciona métodos y reactivos para el tratamiento trastornos relacionados con miostatina y/o relacionados con activina A en un sujeto que necesita tal tratamiento mediante la administración de una dosis efectiva de una composición de vActRIIB al sujeto. Como se usa en la presente el término "sujeto" se refiere a cualquier animal, tal como mamíferos, que incluyen los seres humanos.

[0094] Las composiciones de la presente invención se usan para aumentar la masa muscular magra como un porcentaje del peso corporal y disminuir la masa de grasa como porcentaje del peso corporal.

[0095] Los trastornos que pueden ser tratados con una composición de vActRIIB incluyen, pero sin limitación varias formas de debilitamiento muscular, así como trastornos metabólicos tales como la diabetes y trastornos relacionados, y enfermedades degenerativas óseas tales como osteoporosis. Se ha demostrado que las composiciones de vActRIIB son efectivas en el tratamiento de los trastornos de debilidad muscular en diversos modelos de enfermedad expuestos en el siguiente Ejemplo 3. Esto se demuestra en el tratamiento de la debilitamiento muscular en los ratones deficientes en inhibina- α , el tratamiento de debilitamiento muscular en los modelos de caquexia de cáncer de colon-26, la prevención de la atrofia muscular el modelo de suspensión del miembro trasero, tratamiento de las mujeres OXV que muestran aumento de la masa muscular magra, disminución de la masa grasa y aumento del contenido mineral de los huesos.

[0096] Los trastornos de debilitamiento muscular también incluyen distrofias tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular progresiva, distrofia muscular tipo Becker, distrofia muscular de Dejerine-Landouzy, distrofia muscular de Erb, y la distrofia muscular neuroaxonal infantil. Los trastornos de debilitamiento muscular adicional derivan

de las enfermedades o trastornos crónicos tales como la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, cáncer, SIDA, insuficiencia renal, atrofia de los órganos, privación de andrógenos, y artritis reumatoide.

[0097] La sobreexpresión de la miostatina y/o activina pueden contribuir a la caquexia, síndrome de debilitamiento de músculo y grasa grave. La efectividad de los polipéptidos de vActRIIB en el tratamiento de las caquexias en modelos animales se muestra en el siguiente Ejemplo 3. La caquexia también surge debido a la artritis reumatoide, nefropatía diabética, insuficiencia renal, quimioterapia, lesión debido a quemaduras, así como otras causas. En otro ejemplo, se halló que las concentraciones séricas e intramusculares de la proteína inmunorreactiva de miostatina aumentan en los hombres que presentan debilitamiento muscular relacionado con el SIDA y estaban inversamente relacionadas con la masa libre de grasa (Gonzalez–Cadavid et al, PNAS USA 95: 14938 a 14943 (1998)). También se ha demostrado que los niveles de miostatina aumentan en respuesta a lesiones por quemaduras, lo que produce un efecto muscular catabólico (Lang et al, FASEB J 15, 1807–1809 (2001)). Otras afecciones que resultan en debilitamiento muscular pueden surgir de la inactividad debido a la discapacidad, como el confinamiento en una silla de ruedas, reposo en cama prolongado debido a un accidente cerebrovascular, enfermedad, lesión de la médula espinal, fractura o trauma óseo, y atrofia muscular en un ambiente de microgravedad (vuelo espacial). Por ejemplo, se halló que la proteína inmunorreactiva miostatina plasmática aumenta después del reposo prolongado en cama (Zachwieja et al J Physiol Gravit 6(2):11(1999). También se halló que los músculos de las ratas expuestas a un ambiente de microgravedad durante un vuelo del transbordador espacial expresó una mayor cantidad de miostatina en comparación con los músculos de las ratas que no fueron expuestas (Lalani et al., J.Endocrin 167 (3): 417–28 (2000)).

[0098] Además, los aumentos relacionados con la edad en las relaciones de grasa a músculo, y la atrofia muscular relacionada con la edad parecen estar relacionados con la miostatina. Por ejemplo, la proteína inmunorreactiva de miostatina sérica promedio aumentó con la edad en los grupos de hombres y mujeres jóvenes (19–35 años), mediana edad (36–75 años) y edad avanzada (76–92 años), mientras que la masa muscular y la masa libre de grasa promedio disminuyeron con la edad en estos grupos (Yarasheski et al. J Nutr Aging 6 (5) :343–8 (2002)). Además, en la actualidad se ha hallado que la miostatina se expresa en niveles bajos en el músculo cardíaco y la expresión es regulada

por aumento en los cardiomiocitos después del infarto (Sharma et al., J Cell Physiol. 180 (1) :1–9 (1999)). Por lo tanto, la reducción de los niveles de miostatina en el músculo del corazón puede mejorar la recuperación del músculo cardíaco después de infarto.

[0099] La miostatina también parece influir en los trastornos metabólicos que incluyen diabetes tipo 2, diabetes mellitus no insulino dependiente, hiperglucemia, y obesidad. Por ejemplo, se ha demostrado que la falta de miostatina mejora los fenotipos obesos y diabéticos de dos modelos de ratón (Yen et al FASEB J. 8:479 (1994). Se ha demostrado en la solicitud U.S. serie N.º 11/590, 962, publicación de la solicitud U.S. N.º: 2007/0117130, que los vectores AAV–ActRIIB5 aumentan la relación de músculo a grasa en un animal, en particular para modelos animales obesos. Los polipéptidos de vActRIIB de la presente descripción, tales como las SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 10 , 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68 , 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 son adecuados para tales usos. Por lo tanto, la disminución de la composición de grasa mediante la administración de las composiciones de la presente invención mejorará la diabetes, obesidad, y condiciones de hiperglucemia en animales. Además, las composiciones que contienen los polipéptidos de vActRIIB pueden reducir la ingestión de alimentos en los individuos obesos, como se demuestra en la solicitud U.S serie n.º: 11/590. 962, publicación de solicitud U.S n.º: 2007/0117130 para el polipéptido de ActRIIB5.

[00100] La administración de los polipéptidos de ActRIIB de la presente invención pueden mejorar la resistencia ósea y reducir la osteoporosis y otras enfermedades óseas degenerativas. Esto ha sido demostrado en el modelo de ratón OVX que se describe a continuación. También se ha hallado, por ejemplo, que los ratones deficientes en miostatina mostraron aumento del contenido mineral y la densidad del húmero de ratón y aumento del contenido mineral del hueso trabecular y cortical en las regiones en las que se unen los músculos, así como aumento de la masa muscular (Hamrick et al. Calcif Tissue Int. 71 (1) :63–8 (2002)). Además, las composiciones de vActRIIB de la presente invención se pueden usar para tratar los efectos de la privación de andrógenos tales como la terapia de privación de andrógenos usada para el tratamiento de cáncer de próstata.

[00101] La presente invención también proporciona métodos y composiciones para aumentar la masa muscular en los animales destinados al consumo mediante la administración de una dosis efectiva de las proteínas de vActRIIB al animal. Debido a que el polipéptido C-terminal maduro de miostatina es idéntico en todas las especies

analizadas, se puede esperar que los polipéptidos vActRIIB sean efectivos para aumentar la masa muscular y reducir la grasa en cualquiera de las especies agrícola importantes, que incluyen ganado vacuno, pollo, pavos y cerdos.

[00102] Los polipéptidos y las composiciones de vActRIIB de la presente invención también antagonizan la actividad de la activina A. Se sabe que la activina A se expresa en ciertos tipos de cáncer, en particular tumores gonadales tales como carcinomas de ovario, y para causar caquexia severa. . (Ciprano et al. *Endocrinol* 141 (7):2319–27 (2000), Shou et al., *Endocrinol* 138 (11):5000–5 (1997); Coerver et al, *Mol Endocrinol* 10(5):534–43 (1996); Ito et al. *British J Cancer* 82(8):1415–20 (2000), Lambert–Messerlian, et al, *Gynecologic Oncology* 74:93–7 (1999). En el siguiente Ejemplo 3, se ha demostrado que los polipéptidos de vActRIIB de la presente invención son efectivos en el tratamiento de la caquexia grave, reducen el tamaño del tumor, y prolongar la supervivencia en modelos de ratones deficientes en inhibina- α y modelos de ratón de caquexia por cáncer colon 26. Por lo tanto, las composiciones de la presente descripción se pueden utilizar para tratar afecciones relacionadas con la sobreexpresión de activina A, así como la expresión de miostatina, tal como la caquexia de ciertos tipos de cáncer y el tratamiento de ciertos tumores de tipo gonadal y el melanoma.

[00103] Las composiciones de la presente descripción se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para mejorar sus efectos terapéuticos o disminuir los efectos secundarios potenciales. Estas propiedades incluyen aumento de la actividad, aumento de la solubilidad, reducción de la degradación, aumento de la vida media, reducción de la toxicidad, ya reducción de la inmunogenicidad. En consecuencia, las composiciones de la presente descripción son útiles para los regímenes de tratamiento extendidos. Además, las propiedades de hidrofiliidad e hidrofobicidad de los compuestos de la invención están bien equilibradas, de este modo mejora su utilidad para los usos in vitro y especialmente in vivo. Específicamente, los compuestos de la descripción tienen un grado apropiado de solubilidad en medios acuosos que permite la absorción y biodisponibilidad en el cuerpo, mientras que también tiene un grado de solubilidad en los lípidos que permite que los compuestos atraviesen la membrana celular a un sitio putativo de acción, tales como una masa muscular particular.

[00104] Los polipéptidos y composiciones de vActRIIB de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. Los quimioterapéuticos pueden incluir fármacos anti-neoplásicos. Los

quimioterapéuticos también pueden incluir agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas y terpenoides.

[00105] Los agentes alquilantes puede comprender cisplatino y caroplatino. Los anti-metabolitos pueden incluir purinas (por ejemplo azatioprina o mercaptopurina) o pirimidinas. Adicionalmente, los agentes quimioterapéuticos pueden ser análogos de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo. También se pueden usar alcaloides de la vinca, tales como vincristina o vinblastina.

[00106] Los agentes antineoplásicos adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes alquilantes que incluyen: mostazas nitrogenadas, tales como mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan y clorambucilo; nitrosoureas, tales como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), y semustina (metil-CCNU); etileniminas/metilmelamina tales como trietilenmelamina (TEM), trietileno, tiofosoforamida (tiotepa), hexametilmelamina (HMM, altretamina); sulfonatos de alquilo tales como busulfano; triazinas tales como dacarbazina (DTIC); antimetabolitos que incluyen análogos del ácido fólico tales como metotrexato y trimetrexato, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, gemcitabina, arabinósido de citosina (AraC, citarabina), 5-azacitidina, 2,2'-difluorodesoxicitidina, análogos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-desoxicoformicina (pentostatina), eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fosfato de fludarabina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA); productos naturales, incluidos los fármacos antimitóticos tales como paclitaxel, alcaloides de la vinca, que incluyen vinblastina (VLB), vincristina, y vinorelbina, taxótero, estramustina, y fosfato de estramustina; ppipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; antibióticos como actinomicina D, daunomicina (rubidomicina), doxorubicina, mitoxantrona, idarrubicina, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina C, y actinomicina; enzimas tales como L-asparaginasa; modificadores de la respuesta biológica tales como interferón-alfa, IL-2, G-CSF y GM-CSF; agentes misceláneos que incluyen complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino, antracenodionas tales como mitoxantrona, urea sustituida tal como hidroxiiurea, derivados de metilhidrazina que incluyen N-metilhidrazina (MIH) y procarbazina, supresores adrenocorticales tales como mitotano (o, p'-DDD) y la aminoglutetimida ; hormonas y antagonistas que incluyen antagonistas adrenocorticosteroide como la prednisona y equivalentes, dexametasona y aminoglutetimida; progestina tales como caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megesterol; estrógenos tales como dietilestilbestrol y

etinil estradiol equivalentes; antiestrógeno tal como tamoxifeno; andrógenos que incluyen propionato de testosterona y fluoximesterona/equivalentes; antiandrógenos tales como flutamida, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y leuprolida; y antiandrógenos no esteroides tales como flutamida.

[00107] Además, los polipéptidos de vActRIIB de la presente invención son útiles para detectar y cuantificar la miostatina, activina A, o GDF-11 en numerosos ensayos. En general, los polipéptidos de ActRIIB de la presente invención son útiles como agentes de captura para unir e inmovilizar la miostatina, activina A, o GDF-11 en una variedad de ensayos, similares a los descritos, por ejemplo, en Asai, ed., *Methods in Cell Biology*, 37, *Antibodies in Cell Biology*, Academic Press, Inc., New York (1993). Los polipéptidos se pueden marcar de alguna manera o pueden reaccionar con una tercera molécula tal como un anticuerpo que está marcado para permitir detectar y cuantificar la miostatina. Por ejemplo, un polipéptido o una tercera molécula se pueden modificar con un resto detectable, tal como biotina, que luego se puede unir con una cuarta molécula, tal como estreptavidina marcada con enzima, u otras proteínas. (Akerstrom, *J Immunol* 135:2589 (1985); Chaubert, *Mod. Pathol* 10:585 (1997)).

[00108] Habiendo descrito la invención, los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, y no de limitación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS POLIPÉPTIDOS DE VACTRIIB

[00109] Los siguientes métodos se utilizaron para la expresión y purificación de las variantes de polipéptidos de ActRIIB.

[00110] El ADNc del receptor tipo IIB de activina humano se aisló de una biblioteca de ADNc de origen de testículo humano (Clontech, Inc.) y se clonó como se describe en la solicitud U.S. serie n.º: 11/590, 962, publicación de solicitud de U.S. N.º: 2007/0117130.

DETERMINACIÓN DE LAS SUSTITUCIONES DE AMINOÁCIDOS

[00111] Los enfoques combinados de análisis de la estructura, modelado molecular, y espectrometría de masas indicaron que la agregación (oligomerización) puede surgir en ActRIIB través de la formación de enlaces disulfuro intermolecular desencadenada por interacciones electrostáticas y enlaces H entre las moléculas de ActRIIB no glicosiladas. Se determinó que los residuos 28 y 40 están involucrados en las interacciones ActRIIB:ActRIIB y no en las interacciones de ActRIIB con sus ligandos.

[00112] Inicialmente, E28 y R40 en ActRIIB–Fc se sustituyeron con A en cada posición. Los análisis de dispersión de la luz y espectrometría de masas confirmaron que la fracción de vActRIIB–IgG1Fc, E28A y vActRIIB–IgG1Fc R40A totalmente glicosilada fue significativamente mayor en comparación con la proteína tipo salvaje. E28A y R40A vActRIIB–Fc de IgG1 se incubaron a 37 °C durante 6 días, lo que produce poca o ninguna agregación en comparación con el tipo salvaje. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 28 y 40 (con respecto a las SEQ ID NOS: 2 y 18 con la secuencia señal) se realizaron para aliviar o prevenir la agregación que puede ocurrir durante la expresión o purificación de la ActRIIB de tipo salvaje (SEQ ID Nros: 2 y 18). Esta agregación se ha identificado como la formación de oligómeros estructurados durante la expresión y la generación de agregado no estructurado durante la expresión y después de la purificación de proteínas.

[00113] La agregación en diferentes etapas de los procesos de producción y de purificación se determinó usando cromatografía de exclusión de tamaño de acuerdo con el siguiente procedimiento.

[00114] El siguiente ejemplo de método se utilizó para producir las variantes de los polipéptidos de ActRIIB (vActRIIB y vActRIIB5). Los polinucleótidos que codifican la vActRIIB, E28W (SEQ ID N °: 23) se fusionaron a los polinucleótidos que codifican el dominio Fc de IgG1 humana (SEQ ID N °: 82) o polinucleótidos que codifican Fc de IgG2 humana (SEQ ID NO: 84), a través de una secuencia ligadora bisagra (nucleótidos que codifican la SEQ ID NO: 79) mediante PCR de extensión superpuesta usando los cebadores que contienen la mutación que produce E28W. La secuencia de polinucleótidos completa es la SEQ ID NO: 61. Los fragmentos de ADN de doble cadena se subclonaron en pTT5 Biotechnology Research Institute, National Research Council Canada (NRCC), 6100 Avenue Royalmount, Montréal (Québec) Canada H4P 2R2), pDSR α (descrito en WO/9014363) y/o derivados de pDSR α . En otras formas de realización, los polinucleótidos que codifican polipéptidos de vActRIIB estaban unidos a los polinucleótidos que codifican el ligador GGGGS (SEQ ID NO: 75) o multímeros de estos, y/o ligadores de bisagra (tales como SEQ ID NO: 79).

[00115] La expresión transitoria de vActRIIB–Fc y vActRIIB5–Fc manipulada genéticamente se llevó a cabo de la siguiente manera.

[00116] Las variantes manipuladas genéticamente de las dos moléculas anteriores se expresaron de modo transitorio en las células 293–6E adaptadas a la suspensión libre de

suero (National Research Council of Canada, Ottawa, Canada) que se mantienen en medio FreeStyle™ (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA), suplementado con 250 µg/ml de geneticina (Invitrogen) y Pluronic F68 0,1% (Invitrogen). Las transfecciones se realizaron como cultivos de 1 litro. Brevemente, el inóculo celular se cultivó a razón de $1,1 \times 10^6$ células/ml en un matraz de agitación Fernbach de 4 L (Corning, Inc.). El cultivo en matraz de agitación se mantuvo en una plataforma agitadora Innova 2150 (News Brunswick Scientific, Edison, NJ) a 65 rpm que se colocó en un incubador humidificado mantenido a 37 °C y 5% de CO₂. En el momento de la transfección, las células 293–6E se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/ml.

[00117] Los complejos de transfección se formaron en 100 ml de medio FreeStyle. Primero se añadió 1 mg de ADN plásmido en el medio, seguido de 3 ml de reactivo de transfección FuGene HD (Roche Applied Science, Indianapolis, IN). El complejo de transfección se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y después se añadió a las células en el matraz de agitación. Veinticuatro horas después de la transfección, se añadió 20% (p/v) de TN1 peptona (OrganoTechnie SA, TeknieScience, QC, Canadá), para alcanzar una concentración final de 0,5% (p/v). La transfección/expresión se realizó durante 4–7 días, después de lo cual se recolectó el medio acondicionado por centrifugación a 4.000 rpm durante 60 minutos a 4 °C.

[00118] La transfección y expresión estable se llevaron a cabo de la siguiente manera. Las líneas celulares de IgG2–Fc de vActRIIB humano (hu) se crearon mediante la transfección estable de células huésped CHO con los plásmidos de expresión pDC323–vActRIIB (E28W)–hulG2 Fc y pDC324–vActRIIB (E28W)–hulG2 Fc (de acuerdo con Bianchi et al., Biotech and Bioengineering, 84(4):439–444 (2003)) usando un procedimiento de electroporación estándar. Después de la transfección de la línea celular huésped con los plásmidos de expresión, las células se cultivaron en medio de selección libre de suero sin GHT durante 2–3 semanas para permitir la selección del plásmido y la recuperación de las células. Las células se seleccionan hasta que lograron más del 85% de viabilidad. Esta mezcla de células transfectadas luego se cultivó en un medio que contiene 150 nM de metotrexato.

CLONACIÓN DE LA LÍNEA CELULAR

[00119] Se preparó un banco de células de los clones seleccionados de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una mezcla amplificada de células transfectadas estables se sembró en placas de 96 pocillos, y los clones candidatos se evaluaron para determinar el

desempeño de crecimiento y productividad en los estudios en pequeña escala. Se prepararon bancos de células premaestras (PMCB) de aproximadamente 60 viales a partir del clon elegido. Todos los PMCBs se analizaron para determinar esterilidad, micoplasma y virus.

[00120] Una línea celular que expresa vActRIIB–Fc se amplió mediante un proceso de alimentación discontinuo típico. Las células se inocularon en un biorreactor Wave (Wave Biotech LLC). El cultivo se alimentó tres veces con alimentaciones en bolo. Se recolectaron 10 L en el día 10, el resto se recolectó el día 11; ambas recolecciones se sometieron a filtración en profundidad, seguido de filtración estéril. El medio acondicionado se filtró a través de un prefiltro 10 pulgadas 0,45/0,2 micrones, seguido de una filtración a través de un filtro de 6 pulgadas de 0,2 micrones.

PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS

[00121] Aproximadamente 5 l del medio acondicionado que contiene ActRIIB–Fc (IgG1 e IgG2), ActRIIB5–Fc (IgG1 e IgG2), y variantes de estas se concentraron utilizando un filtro de flujo de tangencial de membrana 5 ft² 10K (Pall). El material concentrado se aplicó a 5 ml de una columna de alto rendimientoTM de proteína A (GE Healthcare) que se había equilibrado con PBS (Dulbecco sin cloruro de magnesio o cloruro de calcio). Después de lavar la columna con el buffer de equilibrado hasta que la absorbancia a 280 nm (DO280) fue menor de 0,1, la proteína unida se eluyó con glicina 0,1 M–HCl, pH 2,7, e inmediatamente se neutralizó con 1 M de Tris–HCl, pH 8,5. La mezcla eluida neutralizada se concentró a un volumen de 1 ml y se aplicó a 320 ml de una columna de Sephacryl – 200 (GE Healthcare) que se equilibró en PBS (Dulbecco sin cloruro de magnesio o cloruro de calcio). Se corrieron geles de 4–20% SDS PAGE (Invitrogen) para determinar qué fracciones mezclar. Estos polipéptidos se analizaron para determinar la actividad, y el grado de agregación, como se muestra a continuación.

[00122] Opcionalmente, los polipéptidos se pueden purificar adicionalmente, utilizando, por ejemplo, una columna de SHP–Sephrose. La concentración se determinó usando DO280.

EJEMPLO 2: ENSAYOS DE ACTIVIDAD IN VITRO

[00123] Las muestras de polipéptidos vActRIIB purificados como se describió anteriormente se diluyeron con solución salina regulada con fosfato (PBS: 2,67 mM de cloruro de potasio, 138 mM de cloruro de sodio, 1,47 mM de fosfato de potasio monobásico, 8,1 mM de fosfato de sodio dibásico, pH 7,4) a 0,2 mg/ml, se incubaron a 37

°C durante 6 días, luego se aplicaron a MALDI–MS (espectrometría de masa por desorción láser asistida por matriz/ionización), análisis de SEQ y/o SEQ–LS. La agregación de los polipéptidos wt y variantes después de la etapa de purificación de proteína A se determinaron utilizando SEQ o SEQ–L y el peso molecular de las moléculas se confirmó usando el procedimiento MALDI–MS que se describe a continuación.

[00124] Cromatografía de exclusión por tamaño (SEQ). Los experimentos se realizaron en un sistema HPLC Agilent 1100 con dos columnas (TOSHAAS G3000SWXL, 7,8 x 300 mm) en tándem. Se utilizó 2x PBS como la fase móvil a 0,5 ml/minuto.

[00125] Cromatografía de exclusión por tamaño–dispersión de luz (SEQ–LS). Los experimentos se realizaron en un sistema de HPLC Agilent 1100 con una columna de filtración en gel Superdex–200 (Amersham Pharmacia, Waukesha, WI). Las muestras luego se pasaron a través de un detector dispersión de luz láser Wyatt miniDawn LS y refractómetro Wyatt Optilab DSP (Wyatt Technology Co., Santa Bárbara, CA) para determinar la masa molecular. Se utilizó PBS como la fase móvil a 0,4 ml/minuto.

[00126] Espectrometría de masa por desorción láser asistida por matriz/ionización. Las muestras se mezclaron (1:1) con ácido sinapínico y se aplicaron a MALDI–MS (Applied Biosystems Voyager System 2009). Este procedimiento se utilizó para comprobar el peso molecular de las moléculas.

[00127] La determinación de la afinidad de unión, y los valores de IC₅₀ para la activina y la miostatina se obtuvieron como se describe a continuación.

[00128] Ensayo cualitativo BIAcore ®. E28 y R40 fueron sustituidos, respectivamente, con otros aminoácidos naturales en fusiones con Fc de IgG1 como se describió anteriormente. Estos se generaron con o sin ligadores, como se muestra en las siguientes tablas. Cada muestra de vActRIIB–IgG1Fc del medio condicionado se capturó en una superficie recubierta CM5 con anticuerpo anti–IgG1 Fc humana de cabra (Jackson Immuno Research, Cat# 109–005–098, lote 63550). Se inyectaron 20 nM de activina A sobre las superficies de la muestra capturada utilizando BIAcore2000 (Life Sciences BIACORE, Piscataway, Nueva Jersey). Los sensogramas resultantes se normalizaron al RL capturado (500 RU) de variantes vActRIIB–IgG1Fc. La respuesta de unión normalizada (RU) para algunas variantes se muestran en la Tabla 2, y se describe adicionalmente más adelante. La afinidad de unión relativa para la activina también se determinó mediante mediciones de Biacore utilizando medio acondicionado obtenido de la expresión de células de

mamíferos. La activina A (20 nM) se utilizó para capturar el polipéptido de receptor soluble en los medios condicionados y se normalizaron las señales SPR medidas. SPR normalizado de +++++: > 60, ++++: 40 – 60, +++: 20 – 40, ++: 10 – 20, +: 5 – 10, -: <5.

[00129] La Tabla 1A y Tabla 1B resumen los resultados de los datos de unión relativos. La siguiente tabla muestra que ciertas formas de realización de la vActRIIB-IgG1Fc en particular se unen a activina A con mayor afinidad que el tipo salvaje o retienen una afinidad comparable con el tipo salvaje.

Tabla 1A: Unión de Fc de ActRIIB-IgG1 de tipo salvaje y manipulada por ingeniería (transfectantes estables)

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
CHO	Estable	ActRIIB5	Ninguna (E28) (E28A(E28))	Ninguna (R40)	Ninguno	+++
CHO	Estable	ActRIIB5	E28A	Ninguna (R40)	Ninguno	+++
CHO	Estable	ActRIIB5	E28A	Ninguna (R40)	GGGGS	+++
CHO	Estable	ActRIIB5	Ninguna	R40A	GGGGS	+++
CHO	Estable	ActRIIB5	E28W	R40A	GGGGS	++++
CHO	Estable	ActRIIB	Ninguna (E28)	Ninguna (R40)	GGGGS	++++
CHO	Estable	ActRIIB	E28A	Ninguna (R40)	GGGGS	+++

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
CHO	Estable	ActRIIB	E28A	Ninguna (R40)	2(GGGGS)	+++
COS	Estable	ActRIIB	Ninguna (E28)	Ninguna (R40)	Ninguno	++
COS	Estable	ActRIIB	E28A	Ninguna (R40)	Ninguno	++
COS	Estable	ActRIIB	Ninguna (E28)	R40A	Ninguno	++

Tabla 1B: Unión de Fc de ActRIIB–IgG1 de tipo salvaje y manipulada por ingeniería (transfectantes transitorios)

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
COS	Transitorio	ActRIIB	E28W	Ninguno (R40)	GGGGS	+++++
COS	Transitorio	ActRIIB	E28Y	Ninguno (R40)	GGGGS	+++++
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40G	GGGGS	+++
COS	Transitorio	ActRIIB	E28F	Ninguno (R40)	GGGGS	+++
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	Ninguno (R40)	GGGGS	+

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28) ((E2(E289	Ninguno (R40)	GGGGS	+
CHO	Transitorio	ActRIIB	E28A	Ninguno (R40)	Ninguno	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28T	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28Q	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	E28S	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28D	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28V	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	E28I	Ninguno (R40)	GGGGS	++
COS	Transitorio	ActRIIB	E28L	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	E28C	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28G	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28P	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28R	Ninguno (R40)	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	E28N	Ninguno (R40)	GGGGS	–

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
COS	Transitorio	ActRIIB	E28A	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	E28M	Ninguno (R40)	GGGGS	++
COS	Transitorio	ActRIIB	E28K	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	E28H	Ninguno (R40)	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40Q	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40P	GGGGS	–
CHO	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40A	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40L	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40T	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40F	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40Y	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40V	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40S	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40M	GGGGS	+
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40H	GGGGS	++

CHO	Expresión	Molécula	Res28	Res40	Ligador (SEQ ID NO: 75)	Unión de activina relativa
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40I	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40C	GGGGS	–
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40K	GGGGS	++
COS	Transitorio	ActRIIB	Ninguno (E28)	R40N	GGGGS	++

ENSAYO DE ACTIVIDAD BASADA EN CÉLULAS C2C12

[00130] Las variantes vActRIIB5–Fc de IgG1 y vActRIIB–Fc de IgG1 se generaron como se describió anteriormente. La capacidad de estas variantes para inhibir la unión de la activina A o la miostatina al receptor de activina IIB se analizó usando un ensayo de actividad basado en células que se describe a continuación.

[00131] Se generó una línea celular indicadora receptiva para miostatina/activina/GDF–11 por transfección de células de mioblastos C2C12 (ATCC N.º: CRL–1772) con un constructo pMARE–luc. El constructo pMARE–luc se obtiene por clonación de doce repeticiones de la secuencia CAGA, que representa los elementos de respuesta a miostatina/activina (Dennler et al EMBO 17:. 3091 a 3100 (1998)) en un vector indicador pLuc–MCS (Stratagene Cat# 219087) corriente arriba de la caja TATA. Las células C2C12 expresan naturalmente el receptor de activina IIB en su superficie celular. Cuando miostatina /activina A/GDF–11 se une a los receptores de las células, la vía Smad se activa, y Smad fosforilado se une al elemento de respuesta (Macias–Silva et al. Cell 87:1215 (1996)), lo que produce la expresión del gen de luciferasa. A continuación, la actividad luciferasa se midió usando un kit de ensayo indicador de luciferasa (Cat# E4550, Promega, Madison, WI) según el protocolo del fabricante. Una línea estable de células C2C12 que se ha transfectado con pMARE–luc (C2C12/pMARE) se utilizó para medir la actividad de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las células indicadoras se sembraron en cultivos de 96 pocillos. Se realizó la prueba utilizando diluciones de las fusiones de células tipo salvaje y variante ActRIIB–IgG1 Fc construidas como se describió

anteriormente con la concentración fija en 4 nM de activina. La activina A se preincubó con los receptores a varias concentraciones. La actividad de activina se midió mediante la determinación de la actividad de luciferasa en los cultivos tratados. Los valores de IC50 se determinaron para cada polipéptido. Estos se muestran en la Tabla 2. El mismo procedimiento se siguió para fusiones de ActRIIB–hulgG2 Fc producidas como se describió anteriormente para la determinación de la miostatina. Se usaron proteína A purificada wt y variantes en la determinación de los valores de IC50 para la miostatina utilizando la misma metodología. Para esta determinación, los polipéptidos se preincubaron con miostatina 4 nM. Además, se determinó el grado de agregación usando los procedimientos descritos anteriormente. Estos valores se dan en la siguiente Tabla 3.

[00132] Del conjunto de variantes ActRIIB5–IgG1 Fc que se enumeran en la Tabla 1A, varias variantes ActRIIB–IgG1 Fc y tres variantes ActRIIB5–IgG1 Fc junto con los polipéptidos de tipo salvaje se purificaron adicionalmente y analizaron por SPR (resonancia de plasmón superficial) a 20 nM de activina A. La Tabla 2 muestra la afinidad de unión de SPR de polipéptidos vActRIIB–IgG1 Fc seleccionados para la activina. La activina A (20 nM) se utilizó para capturar polipéptidos vActRIIB en las muestras y se normalizaron las señales SPR medidas. Los valores de CI50 se obtuvieron a partir de ensayos de inhibición de la activina basados en células descritos anteriormente. Los errores estándar son menos de 10% para todos los resultados.

Tabla 2

Variante	RU de SPR normalizado (RU = unidad de respuesta)	IC ₅₀ (nM) de activina
ActRIIB–IgG1Fc (SEQ ID NO:58)	35	8.20
vActRIIB–IgG1Fc, E28A (SEQ ID NO:60)	20	25.30
vActRIIB–IgG1Fc, E28W (SEQ ID NO:62)	128	2.07
vActRIIB–IgG1Fc, E28Y (SEQ ID NO:64)	115	2.10

Variante	RU de SPR normalizado (RU = IC ₅₀ (nM) de activina unidad de respuesta)
vActRIIB–IgG1Fc, R40G (SEQ ID NO:66)	18
ActRIIB5–IgG1Fc (SEQ ID NO:68)	37
vActRIIB5–IgG1Fc, E28A (SEQ ID NO:70)	8
vActRIIB5–IgG1Fc, E28W (SEQ ID NO:72)	4516.86

[00133] Como se muestra anteriormente en la Tabla 2, el valor IC50 de vActRIIB–IgG1Fc (E28W) para bloquear la activina fue 2,07 nM y el valor IC50 de vActRIIB–IgG1Fc (E28Y) fue 2,1 nM en comparación con el tipo salvaje. Por otra parte, las variantes E28W y E28Y de vActRIIB–IgG1Fc eran estables y no se agregaron una vez purificadas.

[00134] También se determinó el valor de IC50 en un ensayo de bloqueo de miostatina basado en células para las variantes de polipéptidos adicionales. Estas variantes fueron los polipéptidos de vActRIIB maduros truncados que carecen de secuencia señal y los primeros seis aminoácidos del extremo N-terminal. Estas secuencias se muestran en la Tabla 3. La Tabla 3 muestra el porcentaje de agregación de la proteína después de la purificación de proteína A, y el valor de IC50 con respecto a miostatina. Se puede observar que el porcentaje de agregación es mucho menor para las variantes de polipéptidos en comparación con los de tipo salvaje. Se obtuvieron resultados similares para los polipéptidos vActRIIB maduros truncados sin la secuencia señal y los cuatro aminoácidos N-terminales, y con sustituciones idénticas como se muestra a continuación.

Tabla 3

ActRIIB–Fc Variante	ActRIIB	Ligador bisagra	Fc de IgG2	% de agregación	IC ₅₀ (nM) para ensayo celular de miostatina
hActRIIB– hIgG ₂ Fc (SEQ ID NO: 89)	ETRE ²⁸ CIYYNANWELE RTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIE LVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCC CEGNFCNERFTHLPEA GGPEVTYEPPTAPT (SEQ ID NO: 86)	GGGGS VECPPC P (SEQ ID NO:79)	APPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPEI KTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPMLDSGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)	13%	1,1

ActRIIB–Fc Variante	ActRIIB	Ligador bisagra	Fc de IgG2	% de agregación	IC ₅₀ (nM) para ensayo celular de miostatina
hActRIIB– hIgG ₂ Fc (E28W) (SEQ ID NO:91)	ETRW ²⁸ CIYYNANWELE RTNQSGLRCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIE LVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCC CEGNFCNERFTHLPEA GGPEVTYEPPTAPT (SEQ ID NO: 87)	GGGSV ECPPCP (SEQ ID NO:79)	APPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPMLDSGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)	2%	0,9

ActRIIB–Fc Variante	ActRIIB	Ligador bisagra	Fc de IgG2	% de agregación	IC ₅₀ (nM) para ensayo celular de miostatina
hActRIIB– hIgG ₂ Fc (E28Y) (SEQ ID NO: 93)	ETRY ²⁸ CIYYNANWELE RTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIE LVKKG CWLDDFCYDRQ ECVATEENPQVYFCCC EGNFCNERFTHLPEAG GPEVTYEPPTAPT (SEQ ID NO:88)	GGGGS VECPPC P (SEQ ID NO:79)	APPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPMLDSGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)	4%	1,0

[00135] La Tabla 4 identifica las secuencias correspondientes a SEQ ID NOS:1–99 en el listado de secuencias.

Tabla 4

SEQ ID NO	Descripción
1	dominio extracelular de ActRIIB5, polinucleótido
2	dominio extracelular de ActRIIB5, polipéptido
3	polinucleótido vActRIIB5 E28A
4	polipéptido vActRIIB5 E28A
5	polinucleótido vActRIIB5 E28A y R40A

SEQ ID NO	Descripción
6	polipéptido vActRIIB5 E28A y R40A
7	polinucleótido vActRIIB5 E28W
8	polipéptido vActRIIB5 E28W
9	polinucleótido vActRIIB5 E28Y
10	polipéptido vActRIIB5 E28Y
11	vActRIIB5 E28X, en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y polinucleótido
12	vActRIIB5 E28X en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y polipéptido
13	vActRIIB5 E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polinucleótido
14	vActRIIB5 E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polipéptido
15	vActRIIB5 R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polinucleótido
16	vActRIIB5 R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polipéptido
17	dominio extracelular de ActRIIB, polinucleótido
18	dominio extracelular de ActRIIB, polipéptido
19	polinucleótido vActRIIB E28A
20	polipéptido vActRIIB E28A
21	polinucleótido vActRIIB E28A y R40A
22	polipéptido vActRIIB E28A y R40A
23	polinucleótido vActRIIB E28W
24	polipéptido vActRIIB E28W
25	polinucleótido vActRIIB E28Y
26	polipéptido vActRIIB E28Y
27	vActRIIB E28X en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y polinucleótido

SEQ ID NO	Descripción
28	vActRIIB E28X en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y polipéptido
29	vActRIIB E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y o W en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polinucleótido
30	vActRIIB E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y o W en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polipéptido
31	vActRIIB R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polinucleótido
32	vActRIIB R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polipéptido
33	polinucleótido vActRIIB R64A, E28A
34	polipéptido vActRIIB R64A, E28A
35	polinucleótido vActRIIB R64A, E28A y R40A
36	polipéptido vActRIIB R64A, E28A y R40A
37	polinucleótido vActRIIB R64A, E28W
38	polipéptido vActRIIB R64A, E28W
39	polinucleótido vActRIIB R64A, E28Y
40	polipéptido vActRIIB R64A, E28Y
41	vActRIIB R64A, E28X en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y o W polinucleótido
42	vActRIIB R64A, E28X en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y o W polipéptido
43	vActRIIB R64A, E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polinucleótido

SEQ ID NO	Descripción
44	vActRIIB R64A, E28X y R40X, en donde X(28) es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y en donde X(40) es A, G, Q, M, H, K o N polipéptido
45	vActRIIB R64A, R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polinucleótido
46	vActRIIB R64A, R40X en donde X es G, Q, M, H, K o N polipéptido
47	Secuencia Acceso NP_001097 (ActRIIB de tipo salvaje) polipéptido
48	Secuencia Acceso NM_002192 (Activina A) polipéptido
49	Secuencia Acceso AAB86694 (Miostatina) polipéptido
50	Secuencia Acceso O95390 (GDF-11) polipéptido
51	vActRIIB5 E28X y R40X, en donde X = cualquier polinucleótido de aminoácido
52	vActRIIB5 E28X y R40X, en donde X = cualquier polipéptido de aminoácido
53	vActRIIB E28X y R40X, en donde X = cualquier polinucleótido de aminoácido
54	vActRIIB E28X y R40X, en donde X = cualquier polipéptido de aminoácido
55	vActRIIB R64A, E28X y R40X, en donde X = cualquier polinucleótido de aminoácido
56	vActRIIB R64A, E28X y R40X, en donde X = cualquier polipéptido de aminoácido
57	ActRIIB-IgG1Fc polinucleótido maduro
58	ActRIIB-IgG1Fc polipéptido maduro
59	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) polinucleótido maduro
60	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) polipéptido maduro
61	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) polinucleótido maduro
62	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) polipéptido maduro
63	vActRIIB-IgG1Fc E28Y (E10Y) polinucleótido maduro
64	vActRIIB-IgG1Fc E28Y (E10Y) polipéptido maduro

SEQ ID NO	Descripción
65	vActRIIB–IgG1Fc R40G (R22G) polinucleótido maduro
66	vActRIIB–IgG1Fc mature R40G (R22G) polipéptido maduro
67	vActRIIB5–IgG1Fc polinucleótido maduro
68	vActRIIB5–IgG1Fc polipéptido maduro
69	vActRIIB5–IgG1Fc E28A (E10A) polinucleótido maduro
70	vActRIIB5–IgG1Fc E28A (E10A) polipéptido maduro
71	vActRIIB5–IgG1Fc E28W (E10W) polinucleótido maduro E10W
72	vActRIIB5–IgG1Fc E28W (E10W) polipéptido maduro E10W
73	Secuencia señal mostrada en las Figuras 1 y 2
74	Secuencia señal alternativa
75	Ligador
76	Región bisagra completa para IgG1
77	Región bisagra completa para IgG2
78	Región bisagra completa para IgG4
79	Ligador bisagra
80	polipéptido Fc de IgG2
81	degeneración de nucleótido Fc de IgG2
82	polipéptido Fc de IgG1
83	polinucleótido Fc de IgG1
84	polipéptido Fc de IgG4
85	degeneración de polinucleótido Fc de IgG4
86	polipéptido de tipo salvaje truncado maduro ActRIIB
87	polipéptido truncado maduro vActRIIB (E4W) (E28W)
88	polipéptido truncado maduro vActRIIB (E4Y) (E28Y)
89	polipéptido truncado maduro ActRIIB–IgG2Fc
90	degeneración de polinucleótido truncado maduro ActRIIB–IgG2 Fc
91	polipéptido truncado maduro vActRIIB–IgG2Fc (E4W) E28W
92	polinucleótido truncado maduro vActRIIB–IgG2Fc (E4W) E28W
93	polipéptido truncado maduro vActRIIB–IgG2Fc (E4Y) E28Y
94	polinucleótido truncado maduro vActRIIB–IgG2Fc (E4Y) E28Y
95	polipéptido truncado maduro vActRIIB–IgG2 Fc (E4A) E28A

SEQ ID NO	Descripción
96	degeneración de polinucleótido truncado maduro vActRIIB—IgG2 Fc (E4A) E28A
97	vActRIIB—IgG2 Fc (E4X) E28X—en donde X es A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W o Y polipéptido truncado maduro
98	Figura 1—ActRIIB—IgG1 Fc
99	Figura 2—ActRIIB5—IgG1 Fc

EJEMPLO 3: TRATAMIENTOS IN VIVO USANDO vActRIIB

[00136] Todos los siguientes estudios con animales se llevaron a cabo utilizando el polipéptido vActRIIB—IgG2 Fc maduro truncado (E28W), (SEQ ID NO: 91), de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

TRATAMIENTO DE DEBILITAMIENTO MUSCULAR EN RATONES DEFICIENTES DE INHIBINA- α

[00137] La inhibina- α es un inhibidor natural de la activina A. Los ratones que carecen de la inhibina- α muestran niveles de activina A significativamente elevados en circulación y sufren de un síndrome de debilitamiento letal que se asocia con la formación espontánea de tumores tales como de ovario, cáncer de testículo y cánceres suprarrenales ((Matzuk et al., PNAS 91(19):8817–21 (1994), Cipriano et al. Endocrinology 121(7): 2319–27(2000), Matzuk et al., Nature 360(6402):313–9 (1992)). Para los siguientes experimentos, se obtuvieron ratones deficientes en inhibina- α (C57BL/6J) de Charles River Laboratories. Los efectos de la vActRIIB–Fc IgG2 E28W (SEQ ID NO: 91) (de aquí en adelante, E28W, o polipéptido E28W, o receptor soluble de E28W) sobre el peso corporal y la masa muscular se examinaron en ratones deficientes en inhibina- α . Se realizó un estudio de inyección única de 14 días en ratones macho deficientes en inhibina- α de 8 semanas. A las 8 semanas, los ratones macho deficientes en inhibina- α habían perdido más del 25% del peso corporal en comparación con los ratones control de camada de tipo salvaje de la misma edad. A 5 de los ratones deficientes se les dio una sola inyección subcutánea de E28W (30 mg/kg), mientras que a 5 ratones deficientes se les administró por vía subcutánea un volumen igual de PBS (vehículo) en el día 0. Como control basal, a 5 ratones de tipo salvaje de la misma edad se les administró una sola inyección subcutánea de vehículo en el día 0. Los ratones se pesaron en el día 0, día 7 y

día 14. Al final del día 14, todos los ratones se sacrificaron, y se analizaron los pesos del cadáver magro y la masa muscular de la pantorrilla por medio de la necropsia. Durante el período de estudio de 14 días, el peso corporal promedio de los ratones deficientes tratados con vehículo se redujo en aproximadamente 1,1 g desde 22,5 g en el día 0 hasta 21,4 g en el día 14. Por el contrario, el peso corporal promedio de los ratones deficientes tratados con E28W mostraron un aumentó muy importante de 11 g desde 22,1 g en el día 0 hasta 33,1 g en el día 14. El análisis de la necropsia terminal reveló que el polipéptido E28W prácticamente duplicó la masa del peso del cadáver magro y masa muscular de la pantorrilla en los ratones deficientes en inhibina- α , como se muestra a continuación . El peso promedio del cadáver magro de los ratones deficientes tratados con E28W fue de aproximadamente 14,9 g en comparación con aproximadamente 8,0 g para los ratones deficientes tratados con vehículo, y aproximadamente 12,1 g para los ratones de control de tipo salvaje tratados con vehículo. El peso promedio muscular de la pantorrilla (de ambas patas) de los ratones deficientes tratados con E28W fue de aproximadamente 426 mg en comparación con aproximadamente 209 mg para los ratones deficientes tratados con vehículo, y aproximadamente 324 mg para los ratones control de tipo salvaje tratados con vehículo. Estos resultados demuestran la efectividad del polipéptido E28W para el tratamiento de estados de enfermedad de pérdida de peso y debilitamiento muscular y se resumen en la Tabla siguiente.

	WT más Vehículo	KO más Vehículo	KO más E28W
Peso corporal	28,64 +/- 1,11	21,36 +/- 0,99 [*]	33,10 +/- 1,56 ^{*#}
Cadáver magro (g)	12,07 +/- 0,36	8,00 +/- 0,29 [*]	14,90 +/- 0,77 ^{*#}
Músculo de la pantorrilla (g)	0,324 +/- 0,014	0,209 +/- 0,012 [*]	0,426 +/- 0,024 ^{*#}

*: P<0,05 versus WT + Veh; #: P<0,05 versus KO + Veh.

[00138] Se examinaron los efectos de la administración del polipéptido E28W sobre las tasas de formación de tumores testiculares y ováricos en ratones machos y hembras–KO inhibina- α , respectivamente. En este estudio, 11 de los ratones deficientes en inhibina- α , que incluyen machos de 8 semanas de edad (n = 5) y hembras de 9 semanas (n = 6), se trataron con una sola inyección subcutánea de E28W (30 mg/kg), mientras que otros 11 de los ratones deficientes en inhibina- α , que incluyen machos (n = 5) y hembras

(n = 6) de la misma edad recibieron una única inyección de un volumen igual de PBS (vehículo). Además, a 11 de los ratones de control de camada de tipo salvaje, que incluyen machos (n = 5) y hembras (n = 6) de la misma edad se les administró una sola inyección de vehículo. Dos semanas después del tratamiento, los ratones fueron sacrificados y sometidos a necropsia para examinar las tasas de formación de tumores testiculares y ováricos identificables visualmente. Se observó que 10 de los 11 ratones deficientes tratados con vehículos desarrollaron tumores identificables. Específicamente, se hallaron formaciones tumorales testiculares y ováricas en 5 de los 5 machos y 5 de las 6 hembras examinadas, respectivamente. Se encontró que los tamaños de estos tumores son 2–3 veces más grande que el correspondiente testículo u ovario normal en los ratones control de tipo salvaje. Esto se muestra en la Figura 3. Sólo 10% (1 de 11) de los ratones deficientes en inhibina- α tratados con E28W mostró la formación de tumores visibles. Específicamente, en las hembras, 1 de cada 6 ratones deficientes tratados con E28W desarrolló un tumor de ovario identificable, mientras que 5 de las 6 hembras deficientes no tratadas tenían poco o ningún cambio en el tamaño o morfología macroscópica del ovario en comparación con los controles de tipo salvaje de la misma edad. 5 de 5 de los ratones macho deficientes tratados con E28W no mostraron tumores visibles con poco o ningún cambio en el tamaño o morfología macroscópica de los testículos en comparación con los controles de tipo salvaje de la misma edad. Estos resultados demuestran que la administración E28W fue efectiva en la reducción de la formación de tumores testiculares y ováricos en los ratones KO inhibina- α y también en la reducción de la formación de los melanomas, lo que sugiere una utilidad clínica para la terapia del receptor soluble en el tratamiento del cáncer.

[00139] La efectividad del polipéptido E28W en el tratamiento de la anorexia se examinó en ratones macho deficientes en inhibina- α . En este estudio, el consumo de alimentos en ratones deficientes en inhibina- α (n = 5) se redujo significativamente en comparación con la de los ratones de tipo salvaje de la misma edad (n = 10). Se observó que la ingesta de alimentos de los ratones deficientes en inhibina- α tratados con E28W se incrementó significativamente durante un período de 3 semanas examinado. La ingesta de alimentos semanales promedio en los ratones deficientes en inhibina- α tratados con E28W aumentó a un nivel ligeramente más alto que en los ratones de control de tipo salvaje de la misma edad, y fue aproximadamente 50% mayor que la ingesta de alimentos semanal promedio de los ratones deficientes tratados con el vehículo. Por lo tanto, los datos

muestran que el tratamiento E28W fue muy efectivo en la mejora de la anorexia en los ratones KO inhibina α .

[00140] El efecto del tratamiento con E28W sobre la supervivencia se examinó en ratones machos y hembras KO inhibina- α , respectivamente. Para los machos, a 25 ratones KO inhibina- α de alrededor de 50 días se les administró el polipéptido E28W (10 mg/kg/semana, SC), mientras que 26 ratones KO inhibina- α de la misma edad recibieron vehículo (PBS). 19 ratones macho de tipo salvaje de la misma edad recibieron vehículo y se utilizaron como control basal. Los ratones deficientes tratados con vehículo comenzaron a morir en el día 15 del estudio (alrededor de 65 días de edad). En el día 34 del experimento (alrededor de 84 días de edad), el 50% de los ratones deficientes tratados con vehículo había muerto, y al día 78 (de alrededor de 128 días de edad), el 100% de ellos había muerto. En contraste, ninguno de los 25 ratones deficientes tratados con el polipéptido E28W, o de los 19 ratones de control de tipo salvaje tratados con vehículo, murió antes de día 78 del estudio (alrededor de 128 días de edad). En los ratones deficientes tratados con E28W, 1 de cada 25 murió el día 78 del estudio (alrededor de 128 días de edad) y 24 de los 25 sobrevivieron más allá de los 100 días (alrededor de 150 días de edad). Ningún ratón de tipo salvaje tratado con vehículo murió durante el período de estudio de 100 días. Se obtuvieron resultados de supervivencia similares en ratones KO inhibina- α hembras. 22 de ratones KO inhibina- α hembra de aproximadamente 50 días se trataron con E28W (10 mg/kg/semana, SC), mientras que 23 ratones KO inhibina- α hembra de la misma edad se trataron con PBS (vehículo). Mientras que, 17 de los ratones hembra control de tipo salvaje se trataron con vehículo. Los ratones hembra tratados con vehículo empezaron a morir el día 40 del estudio (alrededor de 90 días). En el día 58 del experimento (alrededor de 108 días de edad), el 50% de los ratones hembra tratados con vehículo había muerto, y en el día 86 del estudio (aproximadamente 136 días de edad) el 100% de ellos había muerto. En contraste, solo aproximadamente 5% (1 de cada 22) de los ratones hembra deficientes tratados con E28W había muerto mientras que deficientes el 90% (20 de 22) sobrevivió más allá del día 120 del estudio (aproximadamente 170 días de edad). Ninguno de los ratones de tipo salvaje tratados con vehículo murieron durante el período de estudio de 120 días. Por lo tanto, los datos demuestran que la terapia con el polipéptido E28W es efectiva para prolongar drásticamente la supervivencia de los ratones deficientes en inhibina- α machos y hembras. Un gráfico esquemático de las curvas de supervivencia para los ratones deficientes macho y hembra se proporciona en la Figura 4.

TRATAMIENTO DEL DEBILITAMIENTO MUSCULAR EN RATONES PORTADORES DE TUMOR DE COLON-26

[00141] Los ratones portadores de tumor de colon-26 son un modelo animal preclínico ampliamente utilizado para el estudio de la caquexia del cáncer (Fujita et al., *Int J Cancer* 68(5):637–43 (1996), Kwak et al., *Cancer Research* 64(22):8193–8 (2004)). El efecto del polipéptido E28W sobre el cambio de peso corporal, masa muscular y tasa de supervivencia se estudió en los ratones portadores de tumores. Células tumorales de colon-26 (C-26) se implantaron por vía subcutánea en 40 ratones CDF1 machos de 10 semanas a razón de $0,5 \times 10^6$ células por ratón. La implantación del tumor se realizó en el día 0. A partir del día 5 después de la implantación del tumor, veinte ratones C-26 se trataron semanalmente con una inyección subcutánea de 10 mg/kg de vActRIIB Fc IgG2 E28W (SEQ ID NO: 91), mientras que veinte ratones C-26 se trataron con un vehículo (PBS). Al mismo tiempo, 10 ratones normales de peso y edad igual se trataron solo con vehículo (PBS). El peso corporal y la ingesta de alimentos se determinaron 3 veces por semana. Los ratones portadores de tumores se inspeccionaron dos veces al día para la supervivencia. Se midieron los tamaños de los tumores utilizando calibres (calibre electrónico Ultra-Cal IV IP65, Fred V Fowler Co. Boston MA) conectados a una computadora PC y valores se registraron de forma automática en una hoja de cálculo en un archivo de datos de Microsoft Excel. Como se muestra en la Figura 5, dos semanas después de la implantación del tumor, los ratones portadores de tumores C-26 desarrollaron caquexia severa y perdieron su peso corporal drásticamente. El tratamiento con E28W redujo eficazmente la pérdida de peso corporal en los ratones portadores de tumores. El peso corporal promedio de los ratones portadores de tumor tratados con E28W fue significativamente mayor que la de los ratones portadores de tumor tratados con vehículo ($p < 0,001$, desde el día 7 al día 33 después de la inoculación del tumor—. Prueba t no apareada, software Graph Pad Inc. de San Diego, CA).

[00142] No hubo diferencia en el tamaño del tumor entre los grupos tratados con el polipéptido E28W y tratados con el vehículo que indican que el tratamiento no tuvo efecto sobre el crecimiento del tumor C-26. El análisis de la necropsia de terminal mostró que el peso promedio de la masa magra del cadáver y músculo de la pantorrilla de los ratones portadores de tumor C-26 tratados con E28W fueron significativamente más altos que los de los ratones portadores de tumor tratados con vehículo ($p < 0,001$ tanto para el cadáver magro y el músculo de la pantorrilla). El efecto de E28W sobre la supervivencia de los los

ratones portadores de tumor C-26 se muestra en la Figura 6. Los ratones tratados con vehículo comenzaron a morir en aproximadamente 14 días después de la implantación del tumor. En el día 35 después de la implantación del tumor, los 20 ratones portadores de tumor C-26 tratados con el vehículo murieron; sin embargo 17 de los 20 ratones portadores de tumores C-26 tratados con E28W aún sobrevivían. Por lo tanto, el tratamiento con E28W llevó a una prolongación significativa de la supervivencia de los ratones portadores de tumor C-26 ($p < 0,0001$, prueba de chi-cuadrado). Por lo tanto, el polipéptido E28W no solo fue efectivo en el mantenimiento del peso corporal y la masa muscular, sino también en la prolongación de la supervivencia de los ratones portadores de tumores C-26.

TRATAMIENTO DE LOS RATONES CON SUSPENSIÓN DEL MIEMBRO POSTERIOR

[00143] El modelo de ratón de suspensión del miembro posterior se utilizó para examinar el efecto de la vActRIIB-Fc IgG2 E28W (SEQ ID N^o: 91) sobre la masa muscular en estado de desuso. El procedimiento de suspensión posterior es esencialmente el mismo que se informó anteriormente por Carlson CJ et al (Carlson CJ, Booth FW y Gordon SE: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 277: R601-RR606, 1999). Se usaron ratones hembra C57BL/6 de 9 semanas para el estudio. Un total de 60 ratones se dividieron en tres grupos de la siguiente manera: 1. Grupo control basal no suspendido (20 ratones) tratados con vehículo (PBS), 2. Grupo de suspensión posterior (20 ratones) tratados con vehículo, y 3. Grupo de ratones con suspensión posterior (20 ratones) tratado con vActRIIB-Fc IgG2, E28W. Específicamente, se administró una única inyección SC de 30 mg/kg de vActRIIB-IgG Fc 2 E28W o vehículo a los grupos descritos anteriormente, respectivamente, en el momento de la iniciación de la suspensión posterior. Se midieron los cambios de peso corporal longitudinalmente 2-3 veces por semana. 5 ratones de cada grupo fueron sacrificados en los siguientes 4 puntos de tiempo diferentes: día 1, día 3, día 7 y el día 14. Se determinaron los pesos del músculo de la pantorrilla por medio de una necropsia.

[00144] Como se muestra en la siguiente Tabla, la suspensión posterior condujo a una pérdida significativa en el peso corporal de hasta 10%. El tratamiento de los ratones suspendidos del miembro posterior con vActRIIB-Fc IgG2 E28W llevó a un aumento del peso corporal significativo a un nivel más alto que sea el grupo de suspensión posterior tratado con el vehículo o el grupo de control basal suspendido como se analiza mediante la medición de ANOVA. Durante el período de estudio de dos semanas, el aumento de peso

corporal promedio del grupo de tratamiento con de la vActRIIB–Fc IgG2 E28W (SEQ ID NO: 91) fue del 12,6% en comparación con el descenso del 0,2% en el grupo de suspensión tratado con vehículo y un aumento de peso de 4,8% en el grupo de control basal no suspendido, respectivamente. Los resultados de la necropsia de curso temporal mostraron que la masa muscular del miembro inferior cambió en paralelo con los pesos corporales. El tratamiento de los ratones en suspensión con vActRIIB–Fc IgG2 (E28W) redujo por completo la pérdida de masa muscular. Por lo tanto, los resultados de este experimento muestran que E28W es efectivo en el tratamiento de la atrofia muscular asociada con el desuso.

Grupo/días (cambio de peso corporal %)	día 3 (%)	día 7 (%)	día 14 (%)
Non–HS + PBS	2,4%	2,9%	4,8%
HS + vehículo	–10,0%	–3,0%	–0,2%
HS + E28W, 30 mg/ml	–9,7%	2,1%	12,6%

TRATAMIENTO DE RATONES OVX

[00145] Los ratones C57BL6 hembra ovariectomizadas (OVX) se consideran como un modelo para el hipogonadismo femenino y osteoporosis. 24 ratones hembra C57Bl6 fueron ovariectomizadas a la edad de 3 meses y se dejaron recuperar durante 3 meses. A la edad de 6 meses, a 24 ratones OVX, así como 24 ratones C57Bl6 control con operación simulada de igual edad se midieron cambios longitudinales en el peso corporal, músculo, y la masa grasa por RMN y masa ósea (PIXImus–GE Lunar Corporation) durante un período de tratamiento de 3 meses. Al final del período, los animales se sacrificaron, y se recolectaron los tejidos óseos durante la necropsia terminal y se sometieron al análisis Faxitron de rayos X y microCT (Faxitron X–ray Corporation y GE Medical system) análisis. Se demostró que la variante del receptor E28W (SEQ ID NO: 91) fue efectiva para aumentar el peso corporal, específicamente la masa muscular esquelética magra, y la masa ósea, mientras que disminuye el contenido de grasa de los ratones al nivel observado en los ratones no ovariectomizadas. Específicamente, durante un período de 12 semanas, la masa muscular magra se incrementó desde 20 g hasta 27,0 g para los

ratones OVX tratados con E28W, en comparación con 20 g hasta 27,5 g para los ratones con operación simulada tratados con E28W, en comparación con casi ningún aumento de la masa muscular magra para OVX más vehículo u operación simulada más vehículos (aproximadamente 19 gramos para OVX más vehículo y aproximadamente 20 g para el tipo salvaje más vehículo). En el mismo estudio, los ratones OVX tratados con E28W demostraron una reducción de la masa grasa de 8 g promedio por animal a aproximadamente 4 g de promedio por animal, comparables con los animales con operación simulada, al final del estudio de 12 semanas. Los ratones OVX tratados con el vehículo, en contraste, no perdieron masa grasa en ningún momento durante el estudio. Finalmente, la masa ósea se incrementó en los ratones OVX tratados con E28W en comparación con los ratones OVX tratados con vehículo. El análisis de BMC de fémur/tibia (contenido mineral óseo) del hueso diseccionado recogido durante la necropsia terminal se determinó por análisis de pQCT (tomografía computada cuantitativa periférica). Los ratones OVX tratados con E28W aumentaron el BMC de aproximadamente 0,045 g/cm a aproximadamente 0,055 g/cm al final del estudio de 12 semanas, que es comparable a la del BMC final con animales con operación simulada tratados con vehículo. Los ratones OVX tratados con vehículo mostraron aproximadamente el mismo BMC de 0,045 g/cm al final del estudio de 12 semanas. Los ratones de tipo salvaje tratados con E28W mostraron un aumento del BMC de aproximadamente 0,054 g/cm a aproximadamente 0,065 g/cm al final del estudio de 12 semanas. Estos estudios demuestran la efectividad del polipéptido E28W como tratamientos potenciales de la fragilidad, osteoporosis, y obesidad en el envejecimiento.

EJEMPLO 4: TRATAMIENTO DEL CÁNCER SACTRIIB (E28W – SEQ ID NO. 91)

[00146] Se investigaron los niveles de activina en ratones con cáncer de ovario (CO) (Figura 7). Los niveles circulantes de activina A fueron significativamente elevados en los ratones con cáncer de ovario (CO) en comparación con sujetos normales de control (normales). La activina A en suero se midió por ELISA.

El efecto del tratamiento del cáncer de ovario con sActRIIB (E28W) (SEQ ID NO.: 91) se muestra en las figuras 7B–7D. Ratones hembras KO de 12 semanas con tumores ováricos establecidos se trataron durante 14 días con una sola inyección de sActRIIB o PBS. Los controles, compañeros de camada WT hembras de la misma edad recibieron PBS. Se puede observar en la Figura 7B que los niveles circulantes elevados de activina A en los ratones KO se redujeron rápidamente al nivel WT control mediante el tratamiento con

sActRIIB. La activina A en suero se midió por ELISA en el día 0, 1 y 14 después del tratamiento.

[00147] En la figura 7C se puede observar que el tratamiento sActRIIB redujo rápidamente la masa del tumor de ovario en los ratones KO en el nivel WT control. Los pesos de los ovarios (izquierdo y derecho) de los animales individuales se analizaron por cohortes mediante necropsia en el día 0, 1 y 14 después del tratamiento. Las imágenes representativas de la morfología macroscópica de los ovarios ilustran la regresión drástica de los tumores de ovario avanzado en ratones KO en respuesta a 14 días de tratamiento con sActRIIB. (Figura 7D)

[00148] Se realizaron varias observaciones adicionales en ratones KO tratados con sActRIIB (datos no presentados). La sobreexpresión de ARNm de activina A se observó en los tumores ováricos de ratones KO. La sobreexpresión fue impedido por el tratamiento sActRIIB. Además, el tratamiento sActRIIB bloqueó completamente el aumento de fosfo-Smad2 en los tumores de ovario en ratones KO. Además, la grave pérdida de E-cadherina en los tumores de ovario de ratones KO fue revertida por tratamiento con sActRIIB. Finalmente, las imágenes representativas de inmunohistoquímica mostraron la completa desaparición de inmunorreactividad de la E-cadherina proveniente de las secciones ováricas de ratones KO y la reaparición de una fuerte tinción de cadherina E después de un tratamiento de 14 días con sActRIIB.

[00149] La Figura 8A muestra que el bloqueo de la activina A puede anular la sobreexpresión de VEGF en tumores de ovario en ratones KO-inhibina α . Ratones hembras KO ratones de 12-semanas de edad con tumores ováricos establecidos se trataron durante 14 días con una sola inyección de sActRIIB o PBS. Como controles, compañeros de camada hembra WT de la misma edad recibieron PBS. Los datos de ELISA revelan que los niveles de VEGF en suero están marcadamente elevados en los ratones KO, pero se reducen a los niveles de control WT después del tratamiento con sActRIIB

[00150] Además, en los datos que no se muestran, se observó que las imágenes de tinción inmunohistoquímica demostraron el aumento drástico de las inmunorreactividades de VEGF y Ang-1 en las secciones de tumor de ovario en ratones KO, que fueron totalmente anuladas por el tratamiento con sActRIIB. El análisis de transferencia Western también reveló que las expresiones de las proteínas relacionadas con la angiogénesis del tumor endoglina, Osteropontina, IGFBP-1 e IGFBP-2 estaban altamente inducidas en los

tumores de ovario en ratones KO, pero se redujeron a los niveles de control WT después del tratamiento con ActRIIB.

[00151] El análisis inmunohistoquímico muestra que el tratamiento con sActRIIB conduce a la activación de la caspasa-3 en los tumores testiculares en los ratones KO. En la Figura 8B las flechas apuntan a la inmunorreactividad de la caspasa-3 activa en la sección de tumor de ovario tratada con sActRIIB donde se agrupan las células tumorales residuales. Hubo una ausencia de inmunotinción de caspasa-3 activa en la sección de tumor de ovario tratado con PBS. El histograma de la derecha muestra el análisis cuantitativo de la caspasa-3 activa basada en múltiples secciones de ovario de 3 animales en cada grupo.

[00152] En otro experimento, se demostró que el antagonismo de la activina A suprimió la sobreexpresión de angiopoyetina-1 e impidió la neovascularización en el microambiente del tumor en los xenoinjertos de cáncer de ovario humano TOV-21G. La implantación de los xenoinjertos de cáncer de ovario TOV-21G produjo activina A elevada en circulación en los ratones desnudos CD1. La activina A se midió por ELISA. La administración del antagonista de activina A, sActRIIB, suprimió el crecimiento del tumor TOV-21G en ratones desnudos CD1. Los ratones portadores de xenoinjertos TOV-21G se trataron con sActRIIB o con PBS en el día después de la implantación del tumor.

[00153] El bloqueo de la activina A no tuvo efecto directo sobre la proliferación *in vitro* de las células TOV-21G en los cultivos celulares. El crecimiento de las células TOV 21G fue monitoreado "por micro-imágenes in vitro en tiempo real" utilizando el sistema IncuCyte. Los inhibidores de la activina A se añadieron en el momento de la siembra de células. Se usó estaurosporina, como un control positivo para la inhibición del crecimiento celular, para demostrar la confiabilidad del sistema de monitoreo.

[00154] El bloqueo de activina A suprimió la sobreexpresión de Ang-1 e inhibió la neovascularización tumoral en los xenoinjertos de tumores ováricos TOV-21G. Los ratones desnudos portadores de xenoinjertos TOV-21G se trataron con sActRIIB o PBS en el día 12 después de la implantación del tumor. Los tumores TOV-21G se aislaron en diferentes puntos de tiempo después del tratamiento y después se sometieron a la tinción inmunohistoquímica para Ang-1 y CD31 como marcador de la neovascularización. Los núcleos celulares se tiñeron con coloración de contraste.

[00155] La activación de la caspasa-3 y la apoptosis de las células del cáncer en los tumores de xenoinjertos TOV-21G también siguieron el bloqueo de activina A. Las

secciones tumorales TOV-21G se examinaron en forma inmunohistoquímica para determinar la activación de la caspasa-3 utilizando anticuerpo específico de caspasa-3 activa y para la apoptosis de las células utilizando la tinción de TUNEL. sActRIIB indujo la caspasa-3 activa y la apoptosis celular.

[00156] Los experimentos demuestran que la activina A es capaz de estimular la sobreexpresión del factor de angiogénesis (por ejemplo, VEGF-A y Ang-1) por múltiples tipos de células (es decir, células cancerosas, endoteliales, fibroblastos y monocíticas), mientras que el bloqueo de la activina A elevada en los tumores impidió la sobreexpresión de los factores angiogénicos y, como consecuencia de la caspasa-3 activada y la apoptosis celular, lo que lleva a la supresión del tumor.

EJEMPLO 5: MORFOLOGÍA OVÁRICA Y TESTICULAR

[00157] Se llevó a cabo una examinación histológica de tumores de ovario y testículos en ratones KO de inhibina- α machos de 10 semanas de edad y hembras de 14 semanas de edad que se trataron durante dos semanas con PBS o sActRIIB junto con controles de tipo salvaje de igual edad. Ratones KO de inhibina- α machos de 8 semanas de edad y hembras de 12 semanas de edad recibieron una única inyección de sActRIIB o PBS. 14 días después del tratamiento, se recolectaron por necropsia órganos ováricos y testiculares. Se sometieron secciones tisulares a una tinción de Schiff con ácido periódico para ovarios y tinción tricromo de Masson para testículos.

[00158] En los ratones KO hembras no tratados, los ovarios muy agrandados se llenaron predominantemente con masa cancerosa sólida y se dejaron grandes hemorragias con folículos poco reconocibles. Sin embargo, después del tratamiento de sActRIIB, los ovarios tenían un tamaño normal y su morfología parecía relativamente normal con muchos folículos reconocibles, invasión mínima de cáncer y pocas hemorragias. Este análisis microscópico así corrobora nuestros hallazgos acerca del peso tumoral y macromorfología y confirmó que el tratamiento de sActRIIB provocó una regresión dramática del cáncer en los testículos y los ovarios en los animales KO. En los ratones KO machos no tratados, las estructuras testiculares normales ya no se podían reconocer por microscopia óptica, porque los túbulos seminíferos se habían reemplazado mayormente por una masa cancerosa no diferenciada maciza. Sin embargo, después del tratamiento de sActRIIB, las estructuras testiculares parecían relativamente normales con la mayor parte de los túbulos seminíferos ampliamente intactos, a pesar de que unas

pocas áreas pequeñas aún contenían células cancerosas residuales y la cantidad de células de espermatogonia en algunos túbulos era reducida.

[00159] También se observó que el tratamiento de sActRIIB redujo rápidamente la masa tumoral testicular en los ratones KO al nivel de control del tipo salvaje. Los pesos de los testículos (izquierdo y derecho) de animales individuales se analizaron por cohortes por medio de necropsia inmediatamente antes y 14 días después del tratamiento. Para el experimento $P < 0,001$ vs. control de tipo salvaje. $n = 6-12$.

[00160] Además, se observó que sActRIIB anuló la sobreexpresión de VEGF y Ang-1 e indujo la activación de caspasa-3 en tumores testiculares en ratones KO de inhibina- α . Los transcritos de angiopoyetina-2 se redujeron hacia los niveles de control después del tratamiento de sActRIIB tanto en tumores ováricos como testiculares.

EJEMPLO 6: EFECTO DE LA COMBINACIÓN DE sActRIIB Y UN QUIMIOTERAPÉUTICO

[00161] El efecto del antagonista de activina sActRIIB y agente quimioterapéutico citotóxico 5-Fluorouracilo sobre la inhibición del crecimiento del tumor TOV-21G en ratones desnudos (Figura 9A). Se trataron ratones desnudos portadores de xenoinjertos TOV-21G en el día 12 después de la implantación del tumor con sActRIIB, 5-Fu o una combinación de sActRIIB y 5-Fu, respectivamente. Se registraron los cambios de los volúmenes tumorales de forma longitudinal. Se puede observar en la Figura 9A que sActRIIB por sí mismo reduce el volumen tumoral en un 34% y 5-fluorouracil (5-FU) por sí mismo reduce el volumen tumoral en un 49%. La combinación de los dos, sin embargo, reducen el volumen tumoral en un 74%.

[00162] La Figura 9B muestra los efectos de sActRIIB y dacarbazina sobre la inhibición de crecimiento del xenoinjerto de melanoma humano G361 en ratones desnudos. Se trataron ratones desnudos BALB/c con sActRIIB, dacarbazina o sActRIIB más dacarbazina. Para el estudio de combinación de dacarbazina, se implantaron ratones desnudos BALB/c con xenoinjerto G361 (5×10^6 células/ratón) con sActRIIB solamente (10 mg/kg, SC, 1X/wk), dacarbazina solamente (4 días consecutivos de inyección IP diaria a 5 mg/kg) o combinación de sActRIIB y 5-FU comenzando el día 18 posterior a la implantación del tumor. Los volúmenes tumorales se midieron longitudinalmente por medio de un calibre electrónico hasta el día 26 después de la implantación.

[00163] Dado que el agente quimioterapéutico y sActRIIB actúen presumiblemente por medio de diferentes mecanismos, no sería necesario esperar que los resultados

demostrados, es decir, ambos agentes en combinación, afectarían el crecimiento general del tumor más que cualquier agente de forma individual.

[00164] El cáncer de ovario es el más letal de todos los cánceres ginecológicos. La activina A, una citoquina gonadal que tiene importantes funciones en la regulación del ciclo menstrual, se expresa fuertemente en muchas malignidades incluyen cáncer de ovario. La activina A neutralizante erradica los tumores de ovario establecidos en ratones deficientes de inhibina e impide marcadamente el crecimiento de múltiples tumores de xenoinjerto segregantes de activina A en ratones desnudos. El bloqueo de la activina A parece no tener un efecto directo sobre la proliferación *in vitro* de células de cáncer de ovario en cultivos celulares pero, *in vivo*, anula por completo la sobreexpresión de factores angiogénicos (es decir, VEGF y angiopoyetinas) e inhibe la neovascularización en el microambiente tumoral. Así, induce la activación de la caspasa-3 y la apoptosis de células cancerosas en tumores ováricos. Este profundo efecto *in vivo* se puede explicar, al menos en parte, por medio de la capacidad que tiene la activina A derivada de tumor de disparar la sobreproducción de factores angiogénicos en las células endoteliales del huésped que residen en el microambiente tumoral. Además de los tumores ováricos, también se halló que el bloqueo de la activina inhibe el crecimiento *in vivo* de al menos dos otros tipos de cáncer (tumores testiculares y melanoma) que segregan activina A. Es importante que se hallara que el efecto inhibidor de tumores del antagonismo de activina fuera al menos aditivo al que la quimioterapia con 5-fluorouracil o dacarbazina. Estos hallazgos demuestran una función de la activina A como un mediador crítico de la angiogénesis tumoral y la tumorigénesis. El bloqueo de la elevada activina A con sActRIIB, por ende, parece ser un promisorio enfoque para combatir cáncer de ovario, cáncer testicular, melanoma y posiblemente otras malignidades.

[00165] La presente invención no está limitada en su alcance por las formas de realización específicas descritas en la presente que se pretenden como simples ilustraciones de aspectos individuales de la invención y métodos funcionalmente equivalentes y componentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en la presente, serán obvias para los expertos en el arte de la descripción previa y los dibujos anexos. Estas modificaciones pretenden entrar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende i) una proteína aislada que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB) en donde vActRIIB comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos el 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de la SEQ ID NO: 18, en donde el polipéptido comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 28 y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11 y ii) un agente quimioterapéutico.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo que consiste en A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W e Y por E.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustitución en la posición 28 del polipéptido vActRIIB es W.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente quimioterapéutico es un análogo de nucleósido, 5-fluorouracilo y/o dacarbazina.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia de polipéptidos tiene al menos el 99% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de SEQ ID NO: 18, en donde vActRIIB comprende una sustitución de aminoácido W en la posición 28, en donde la proteína aislada también comprende un dominio Fc ligado a vActRIIB por medio de un ligador, en donde la secuencia del dominio Fc es muestra en la SEQ ID NO:80 y en donde la secuencia del ligador se muestra en la SEQ ID NO:79.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde vActRIIB comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos el 97% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de la SEQ ID NO: 18.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde vActRIIB comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos el 98% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de la SEQ ID NO: 18.

9. Un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que necesita de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 al sujeto, en donde la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido, cáncer ovárico o cáncer testicular.

11. Un método de reducción del tamaño de una masa tumoral en un sujeto que necesita de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 al sujeto, en donde la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la masa tumoral resulta de un tumor sólido, cáncer testicular o cáncer ovárico.

13. Un método de reducción del tamaño de una masa tumoral en un sujeto que necesita de tal tratamiento que comprende la administración al sujeto: una cantidad efectiva de una proteína aislada que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde vActRIIB comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos el 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de SEQ ID NO: 18, en donde el polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 28, en donde la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11; y un agente quimioterapéutico.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la masa tumoral es una masa de tumor ovárico o una masa de tumor sólido.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la proteína aislada y el agente quimioterapéutico se administran al mismo tiempo.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la proteína aislada y el agente quimioterapéutico se administran cada uno en diferentes momentos.

17. Un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que necesita de tal tratamiento que comprende la administración al sujeto: de una cantidad efectiva de una proteína aislada que comprende un polipéptido de receptor IIB de activina variante (vActRIIB), en donde vActRIIB comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al

menos el 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en los aminoácidos 25 a 134 de SEQ ID NO: 18, en donde el polipéptido comprende una sustitución de aminoácido en la posición 28, en donde la sustitución en la posición 28 se selecciona del grupo de aminoácidos que consiste en A, W e Y por E y en donde el polipéptido es capaz de unir miostatina, activina A o GDF-11; y un agente quimioterapéutico.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el cáncer es cáncer ovárico o un cáncer de tumor sólido.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína aislada y el agente quimioterapéutico son cada uno administrados en diferentes momentos.

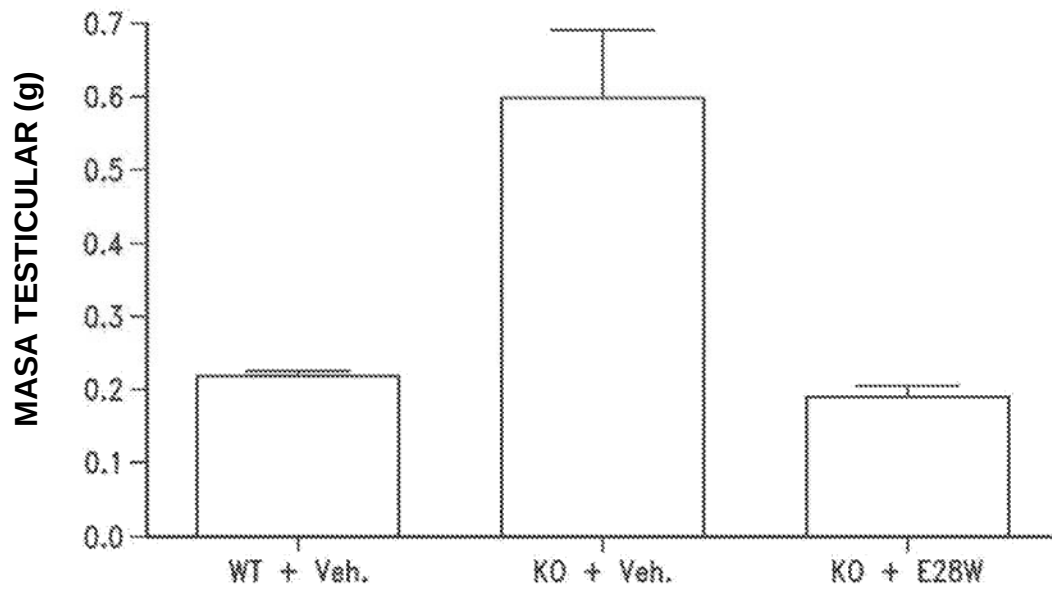
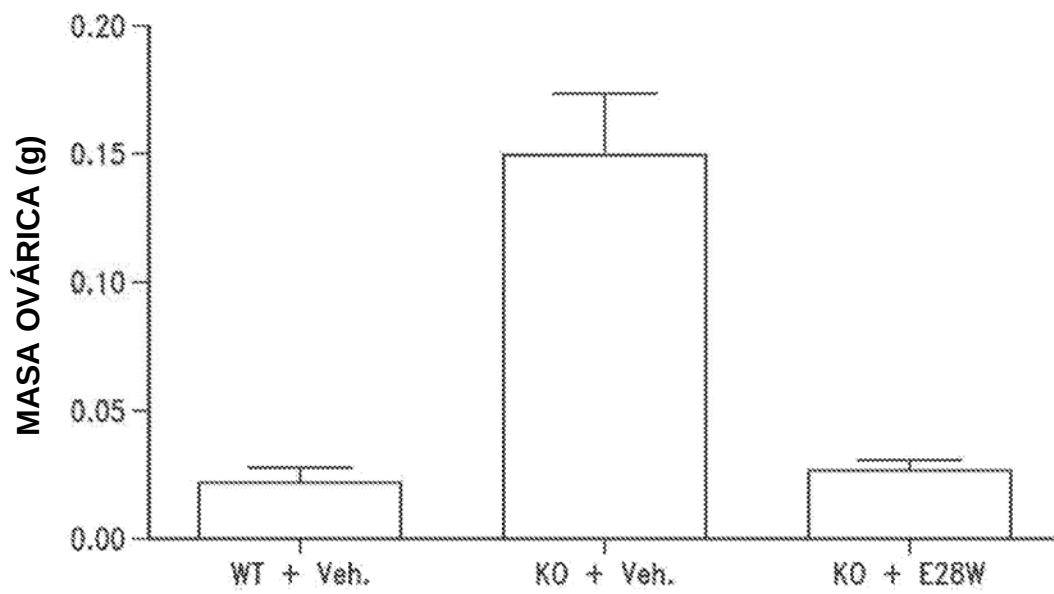
20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la proteína aislada y el agente quimioterapéutico se administran en el mismo momento.

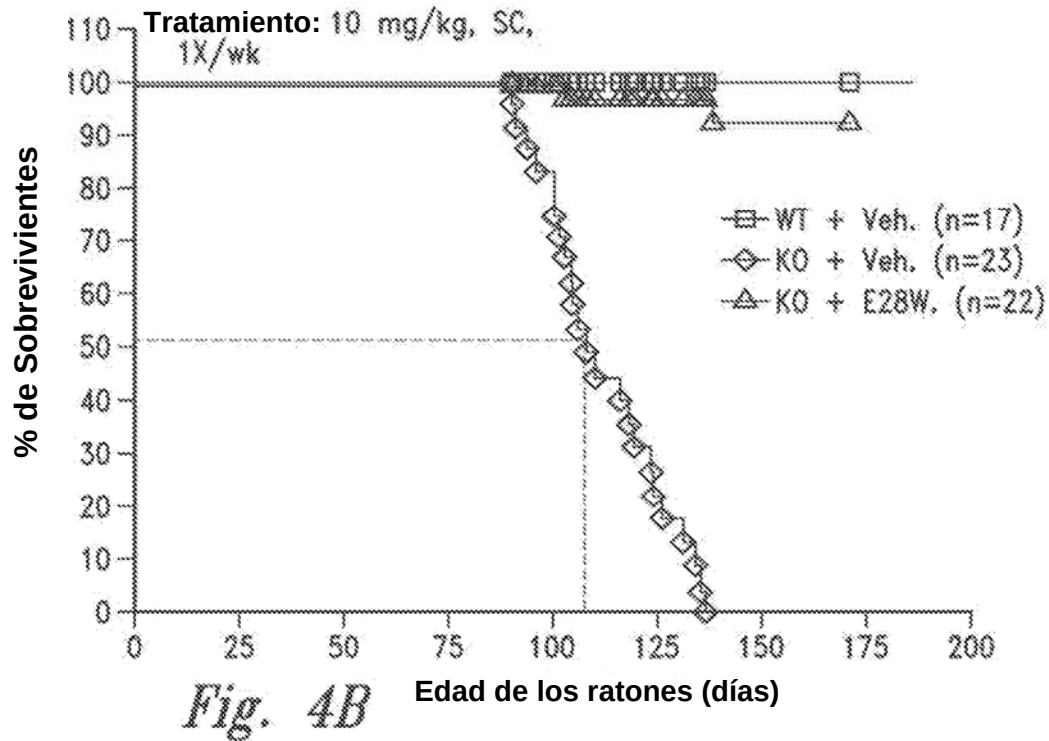
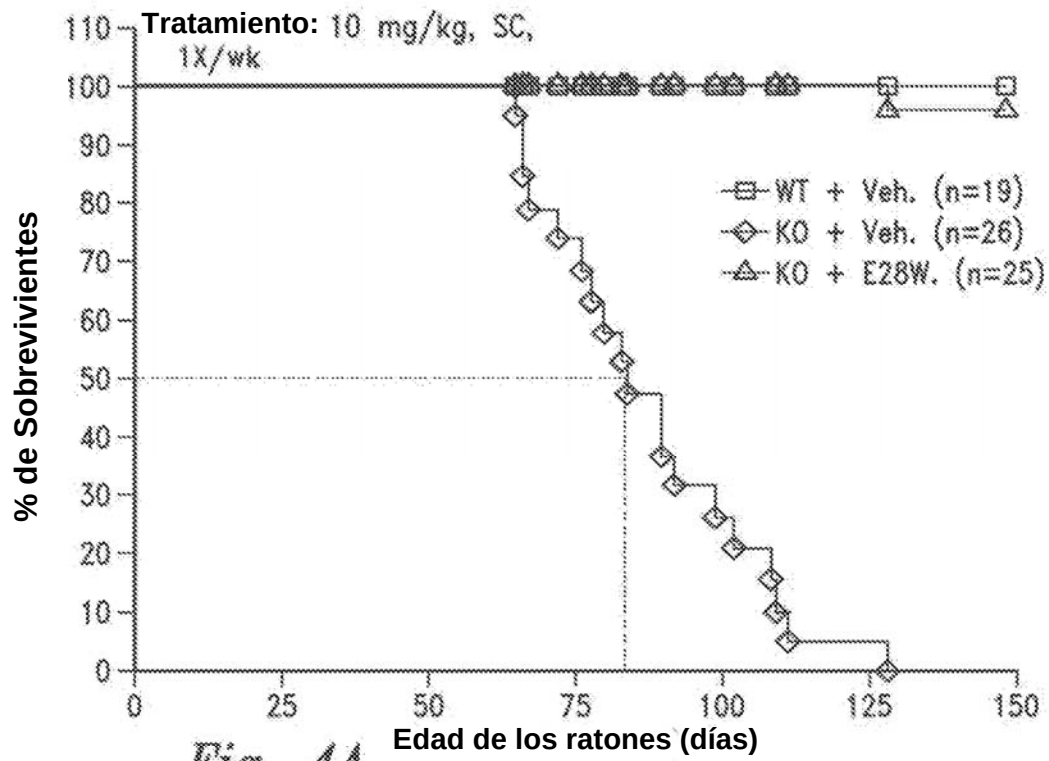
MTAPWVALALLWGS¹LWPGSGRGEAETRECIYYNANWELER
 TNQSGLERCEGEQDKRLHCYASW(A/R)NSSGTIELVKKG
 CWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHL
 PEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSVDKTHTCPPCPAPELLGG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 LSPGK
 (SEQ ID NO: 98)

Fig. 1

MTAPWVALALLWGS¹LWPGSGRGEAETRECIYYNANWELER
 TNGSGLERCEGEQDKRLHCYASW(A/R)NSSGTIELVKKG
 CWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHL
 PEAGGPEGPWASTTIPSGGPEATAAAGDQGS²GALWLCLEGP
 AHEGGGGSVDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYLTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 99)

Fig. 2

*Fig. 3A**Fig. 3B*



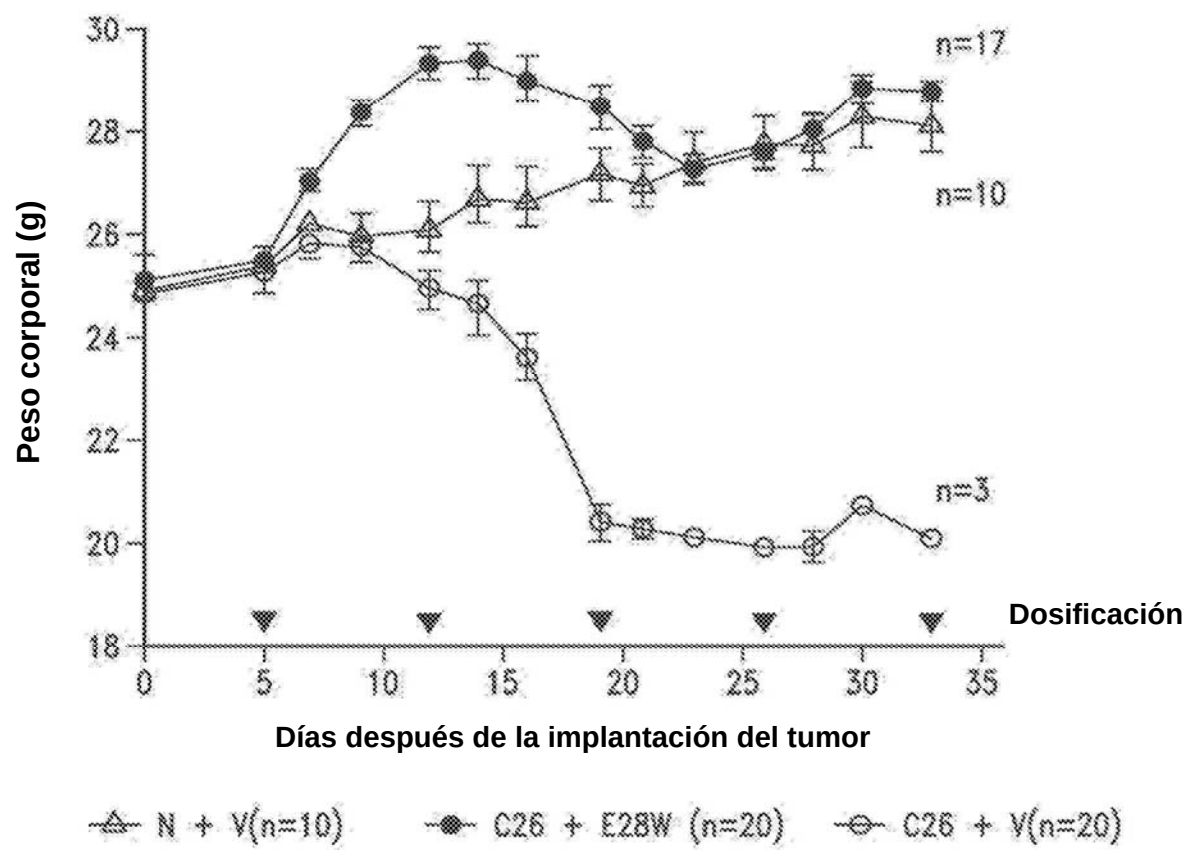
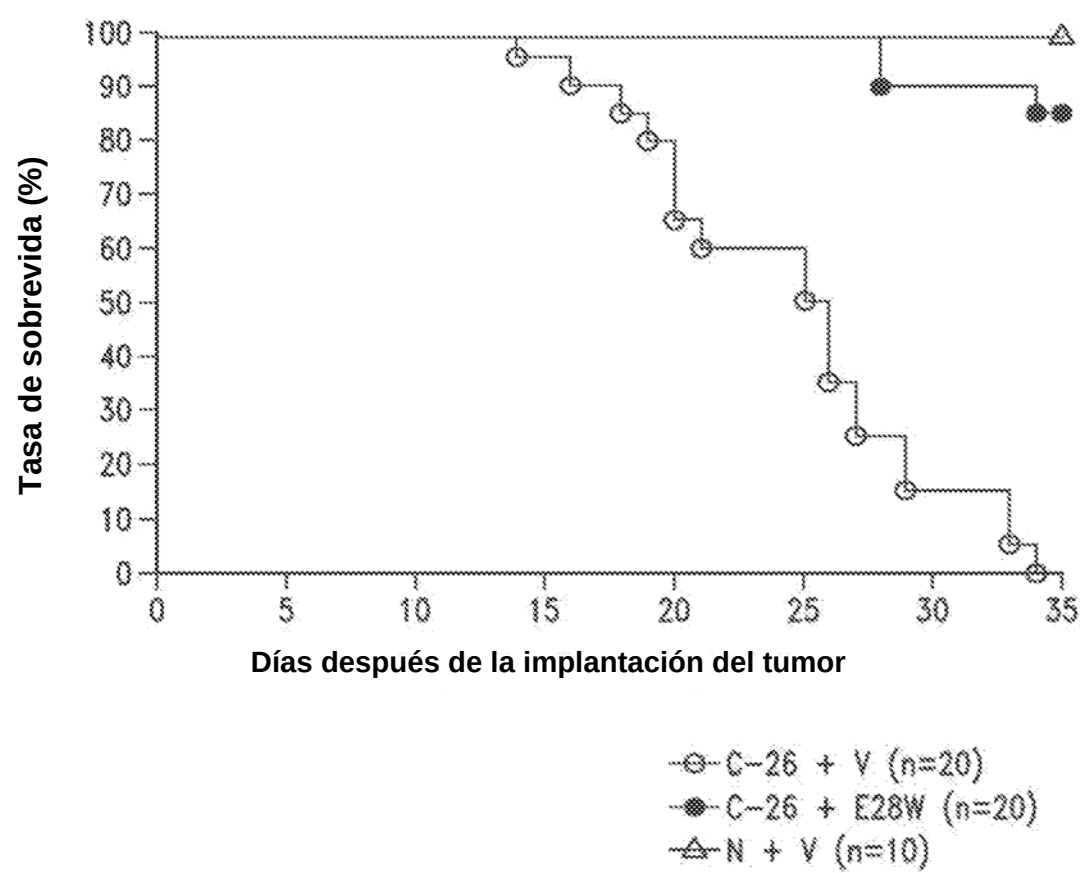
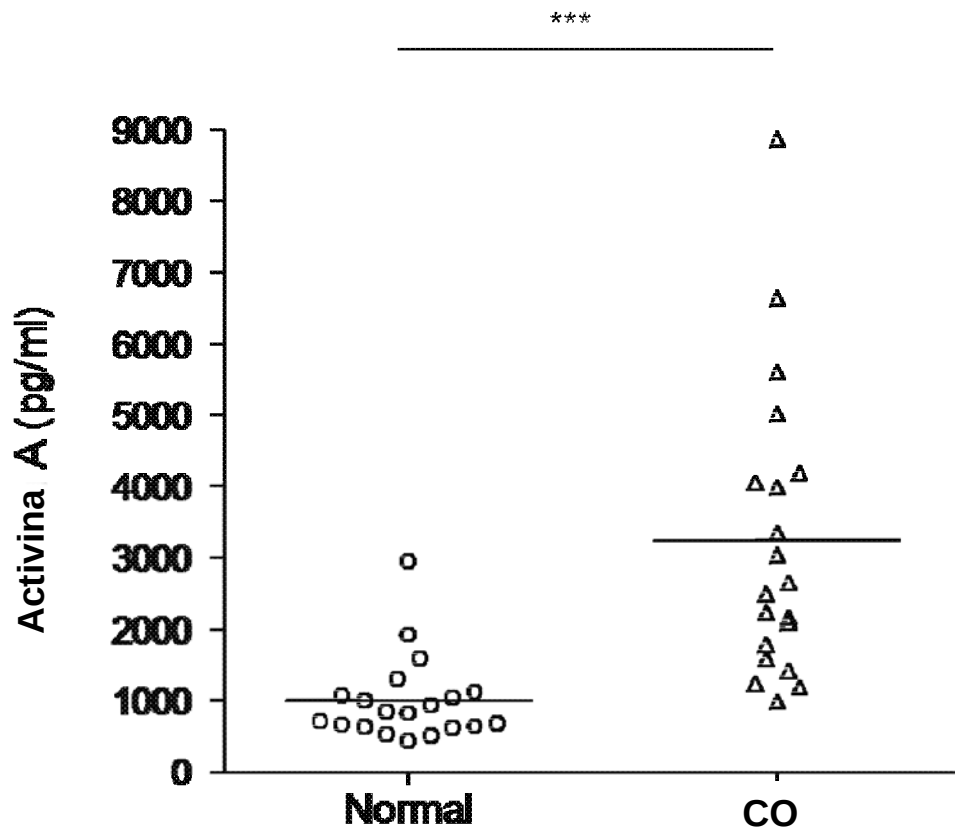


Fig. 5

*Fig. 6*

*Fig. 7A*

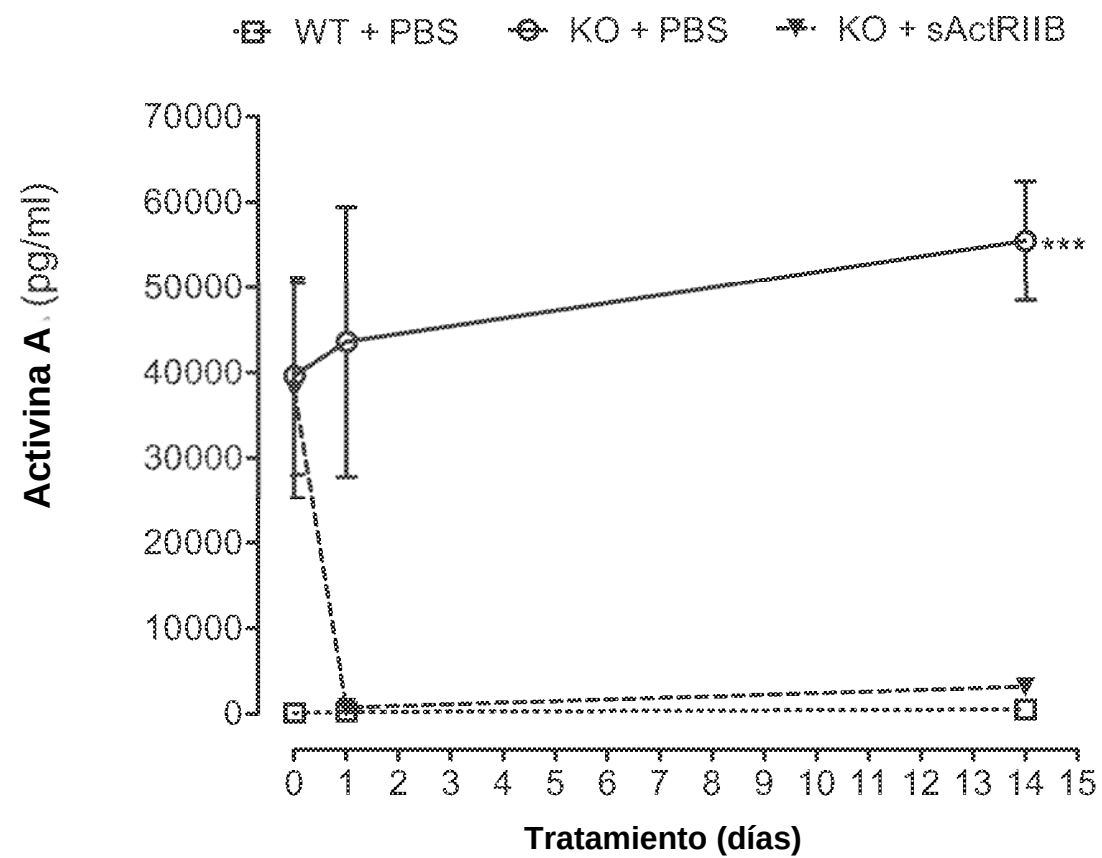


Fig. 7B

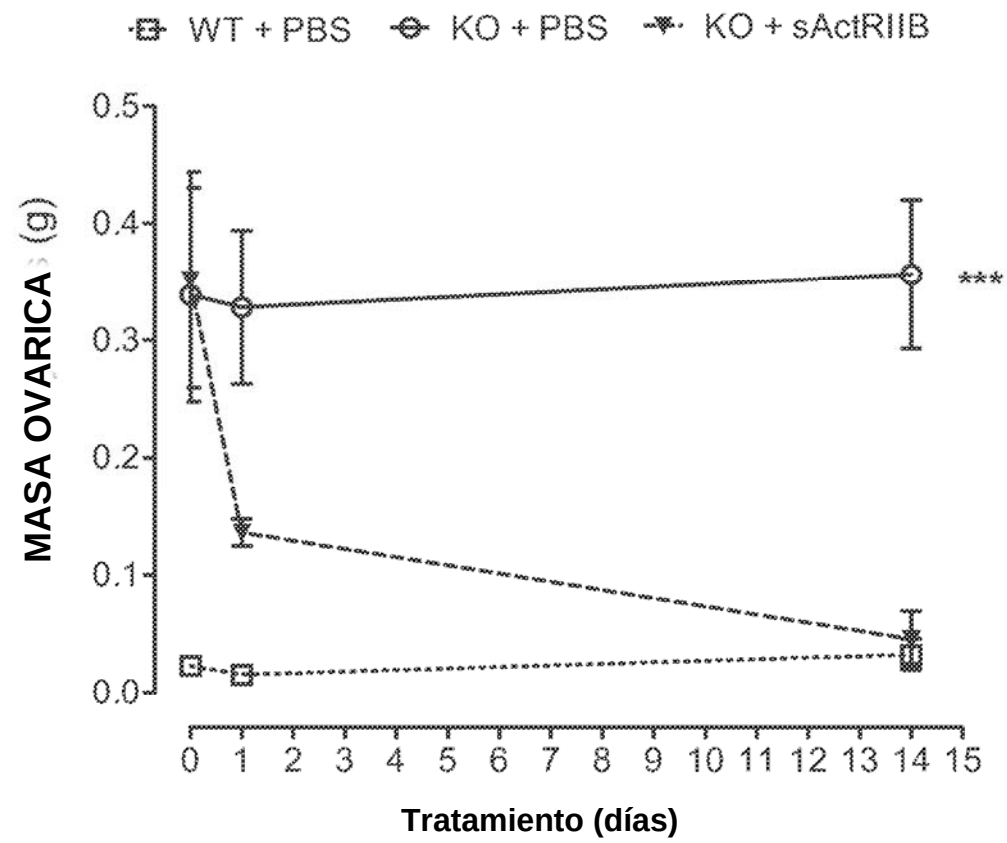


Fig. 7C

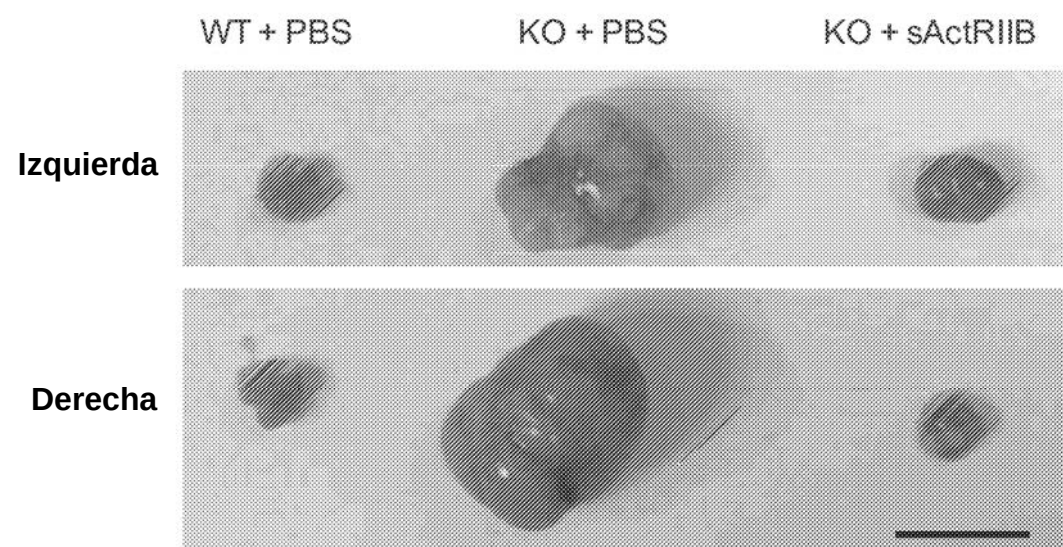
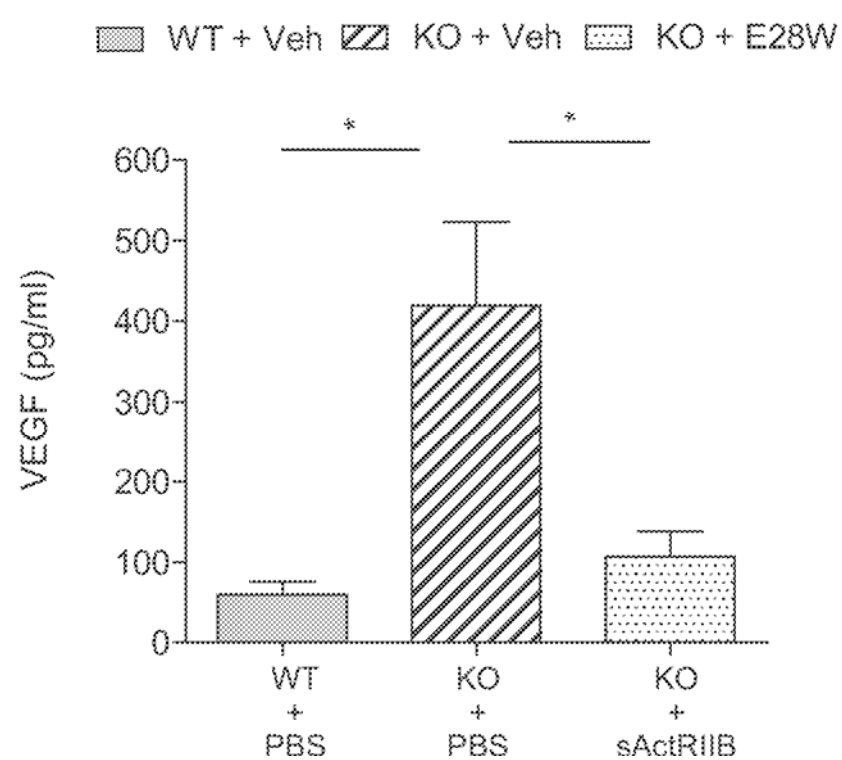


Fig. 7D

*Fig. 8A*

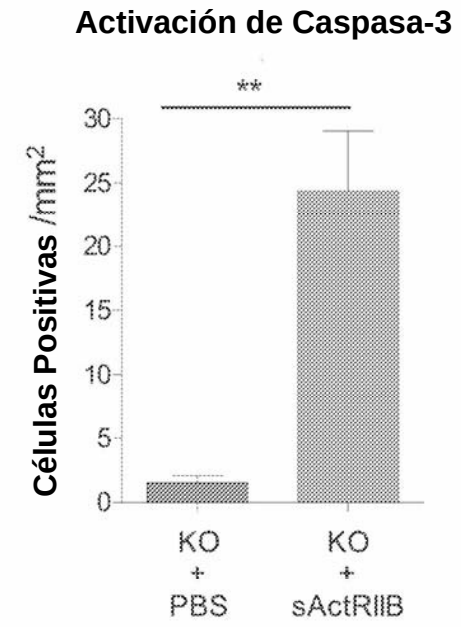
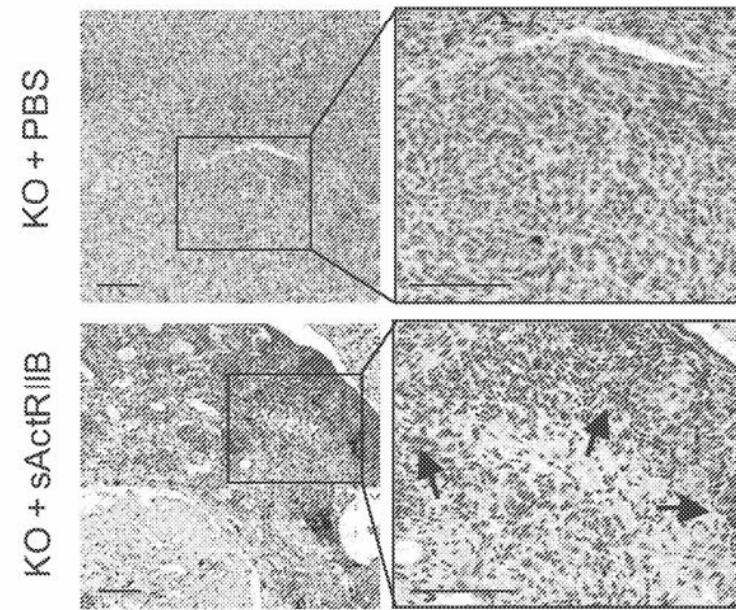


Fig. 8B

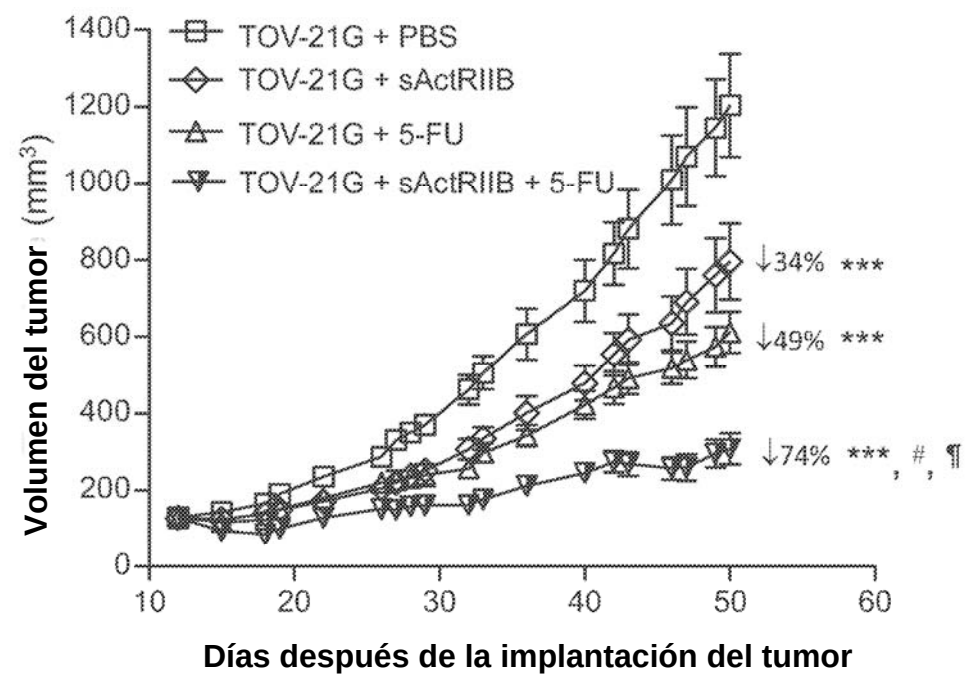


Fig. 9A

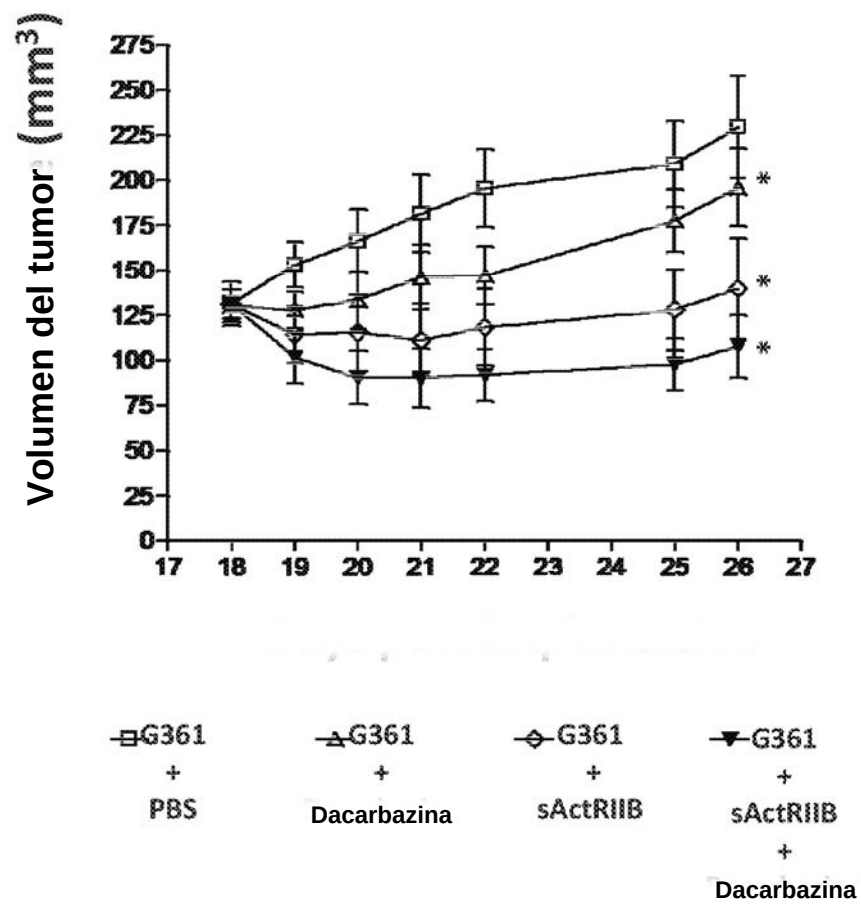


Fig. 9B

Listado de Secuencias

<110> SUN, JEONGHOON
TAM, LEI-TING TONY
HAN, HUI-QUAN
KWAK, KEITH SOO-NYUNG
ZHOU, XIAOLAN
LU, JOHN

<120> POLIPEPTIDO RECEPTOR DE ACTIVINA VARIANTE Y USO DE LOS MISMOS

<130> A-1219-US-CIP

<140> a transferirse

<141> 2011-12-19

<150> 13/080,515

<151> 2011-04-05

<150> 12/074,877

<151> 2008-03-05

<150> 61/065,474

<151> 2008-02-11

<150> 60/905,459

<151> 2007-03-06

<160> 99

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(480)

<400> 1

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc	48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac	96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc	144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc	192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat	240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac	288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	

85										90					95					
ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336				
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg					
			100					105					110							
ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gga	ccc	tgg	gcc	tcc	384				
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser					
		115					120					125								
acc	acc	atc	ccc	tct	ggg	ggg	cct	gaa	gcc	act	gca	gct	gct	gga	gat	432				
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp					
		130				135					140									
caa	ggc	tcg	ggg	gcg	ctt	tgg	ctg	tgt	ctg	gaa	ggc	cca	gct	cat	gaa	480				
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu					
145					150					155					160					
<210> 2																				
<211> 160																				
<212> PRT																				
<213> Homo sapiens																				
<400> 2																				
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys					
1				5				10						15						
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr					
			20					25					30							
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg					
		35					40					45								
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg					
	50					55					60									
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp					
65					70					75					80					
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn					
				85					90					95						
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg					
			100					105					110							
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser					
		115					120					125								
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp					
		130				135					140									
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu					
145					150					155					160					

<210> 3
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(480)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (84)..(84)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 3
 atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15
 gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac 96
 Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30
 aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
 Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45
 tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
 Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60
 aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
 Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80
 gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
 Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95
 ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110
 ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
 115 120 125
 acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432
 Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
 130 135 140
 caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480
 Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
 145 150 155 160

<210> 4
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 5
<211> 480
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(480)

<220>
<221> base modificada
<222> (84)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (120)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 5
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr

20					25					30					
aac gcc aac tgg gag ctg gag gcn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc															144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg															
35							40					45			
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc															192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg															
50						55					60				
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat															240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp															
65					70				75					80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac															288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn															
				85				90					95		
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc															336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg															
			100					105					110		
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc															384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser															
			115				120					125			
acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat															432
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp															
			130			135					140				
caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa															480
Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu															
145					150			155					160		
<210> 6															
<211> 160															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 6															
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys															
1				5				10					15		
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr															
			20					25					30		
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg															
			35				40					45			
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg															
			50			55					60				
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp															
			65			70			75					80	
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn															
				85				90					95		

Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg
			100					105					110		

Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser
		115					120					125			

Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp
	130					135					140				

Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu
145					150					155					160

<210> 7
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(480)

<400> 7																
atg	acg	gcg	ccc	tgg	gtg	gcc	ctc	gcc	ctc	ctc	tgg	gga	tcg	ctg	tgc	48
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5				10						15		
gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	tgg	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Trp	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			
aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	cgc	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				
tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	
	50					55					60					
aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	
gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
				85					90					95		
ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105					110			
ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gga	ccc	tgg	gcc	tcc	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser	
		115					120					125				
acc	acc	atc	ccc	tct	ggg	ggg	cct	gaa	gcc	act	gca	gct	gct	gga	gat	432
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp	
		130				135					140					
caa	ggc	tcg	ggg	gcg	ctt	tgg	ctg	tgt	ctg	gaa	ggc	cca	gct	cat	gaa	480
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu	

145 150 155 160

<210> 8
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 9
<211> 480
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(480)

<400> 9
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac 96

Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Tyr	Cys	Ile	Tyr	Tyr		
			20					25					30				
aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	cgc	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144	
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg		
		35					40					45					
tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192	
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg		
	50					55					60						
aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240	
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp		
65					70					75					80		
gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288	
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn		
				85					90					95			
ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336	
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg		
			100					105					110				
ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gga	ccc	tgg	gcc	tcc	384	
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser		
		115					120					125					
acc	acc	atc	ccc	tct	ggg	ggg	cct	gaa	gcc	act	gca	gct	gct	gga	gat	432	
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp		
		130				135					140						
caa	ggc	tcg	ggg	gcg	ctt	tgg	ctg	tgt	ctg	gaa	ggc	cca	gct	cat	gaa	480	
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu		
145					150				155						160		

<210> 10

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 11
<211> 480
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(480)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 11
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat	432
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp	
130 135 140	

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa	480
Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu	
145 150 155 160	

<210> 12
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Trp or Tyr

<400> 12	
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser	
115 120 125	

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp	
130 135 140	

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu	
145 150 155 160	

<210> 13
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(480)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (82)..(84)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (118)..(120)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

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

<210> 14
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)

<223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Trp or Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala, Gly, Gln, Met, His, Lys or Asn

<400> 14
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
 115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
 130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
 145 150 155 160

<210> 15
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(480)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (118)..(120)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 15
 atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc

Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		
gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	gag	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			
aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	nnn	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Xaa	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				
tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	
	50					55					60					
aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	
gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
			85						90					95		
ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105					110			
ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gga	ccc	tgg	gcc	tcc	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser	
		115					120					125				
acc	acc	atc	ccc	tct	ggt	ggg	cct	gaa	gcc	act	gca	gct	gct	gga	gat	432
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp	
		130				135					140					
caa	ggc	tcg	ggg	gcg	ctt	tgg	ctg	tgt	ctg	gaa	ggc	cca	gct	cat	gaa	480
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu	
145					150					155					160	

<210> 16

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Gly, Gln, Met, His, Lys or Asn

<400> 16

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

Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr
			20					25					30		

Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Xaa	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg
		35					40					45			

Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg
	50					55					60				

Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp
65					70					75					80

Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn
				85					90					95	

Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg
			100					105					110		

Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser
		115					120					125			

Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp
	130					135					140				

Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu
145					150					155					160

<210> 17
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<400> 17	
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc	48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac	96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc	144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc	192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat	240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac	288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc	336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca	384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	

ccc ccg aca gcc ccc acc	402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	

<210> 18
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18	
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	

Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	

<210> 19
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (84)..(84)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 19

atg	acg	gcg	ccc	tgg	gtg	gcc	ctc	gcc	ctc	ctc	tgg	gga	tcg	ctg	tgc	48
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		

gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	gcn	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Ala	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			

aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	cgc	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				

tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	
	50					55					60					

aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	

gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
				85					90					95		

ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105					110			

ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	
		115					120					125				

ccc	ccg	aca	gcc	ccc	acc											402
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr											

<210> 20

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Ala	Cys	Ile	Tyr	Tyr
			20					25					30		

Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg
		35					40					45			

Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg
	50					55					60				

Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp
65					70					75					80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 21
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (84)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (120)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 21
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30
aac gcc aac tgg gag ctg gag gcn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca	384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	

ccc ccg aca gcc ccc acc	402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	

<210> 22
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22	
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	

Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	

<210> 23
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<400> 23	
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc	48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac	96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc	144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc	192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat	240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac	288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc	336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca	384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	
ccc ccg aca gcc ccc acc	402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	
<210> 24	
<211> 134	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 24	
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	

	100		105		110	
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro						
	115		120		125	
Pro Pro Thr Ala Pro Thr						
	130					
<210> 25						
<211> 402						
<212> DNA						
<213> Homo sapiens						
<220>						
<221> CDS						
<222> (1)..(402)						
<400> 25						
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc						48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys						
1 5 10 15						
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac						96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr						
20 25 30						
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc						144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg						
35 40 45						
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc						192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg						
50 55 60						
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat						240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp						
65 70 75 80						
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac						288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn						
85 90 95						
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc						336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg						
100 105 110						
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca						384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro						
115 120 125						
ccc ccg aca gcc ccc acc						402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr						
	130					
<210> 26						
<211> 134						
<212> PRT						
<213> Homo sapiens						
<400> 26						

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

<210> 27
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (82)..(84)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 27																
atg	acg	gcg	ccc	tgg	gtg	gcc	ctc	gcc	ctc	ctc	tgg	gga	tcg	ctg	tgc	48
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		
gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	nnn	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Xaa	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25				30				
aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	cgc	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				
tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192

Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg		
50						55					60						
aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240	
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp		
65					70				75						80		
gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288	
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn		
				85					90						95		
ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336	
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg		
			100					105					110				
ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	384	
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro		
			115				120						125				
ccc	ccg	aca	gcc	ccc	acc											402	
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr												
			130														

<210> 28
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Trp or Tyr

<400> 28
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 29
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 29
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 30

<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Tyr or Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Ala, Gly, Gln, Met, His, Lys or Asn

<400> 30
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 31
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

```

<400> 31
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc      48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1          5          10          15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac      96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
          20          25          30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc      144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
          35          40          45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc      192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
          50          55          60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat      240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65          70          75          80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac      288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
          85          90          95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc      336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
          100          105          110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca      384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
          115          120          125

ccc ccg aca gcc ccc acc
Pro Pro Thr Ala Pro Thr      402
          130

```

```

<210> 32
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Gly, Gln, Met, His, Lys, Asn

```

```

<400> 32
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1          5          10          15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
          20          25          30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
          35          40          45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
          50          55          60

```

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 33
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (84)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (192)..(192)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 33
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105					110			

ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	
		115					120					125				

ccc	ccg	aca	gcc	ccc	acc											402
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr											

<210> 34
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400>	34															
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		

Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Ala	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			

Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				

Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	
	50					55					60					

Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	

Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
				85					90					95		

Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105					110			

Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	
		115					120					125				

Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr											

<210> 35
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (84)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (120)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (192)..(192)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 35
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag gcg acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 36
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr

20	25	30
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg		
35	40	45
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala		
50	55	60
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp		
65	70	75
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn		
85	90	95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg		
100	105	110
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro		
115	120	125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr		
130		

<210> 37
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (192)..(192)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 37	
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc	48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac	96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc	144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn	192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala	
50 55 60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat	240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	

65		70		75		80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac							288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn							
	85			90		95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc							336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg							
	100			105		110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca							384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro							
	115			120		125	
ccc ccg aca gcc ccc acc							402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr							
	130						

<210> 38
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130

<210> 39
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (192)..(192)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 39
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 40
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 41
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (192)..(192)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 41
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp

65	70	75	80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac				288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn				
85		90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc				336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg				
100		105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca				384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro				
115		120	125	
ccc ccg aca gcc ccc acc				402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr				
130				
<210> 42				
<211> 134				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<220>				
<221> MOD_RES				
<222> (28)..(28)				
<223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Tyr or Trp				
<400> 42				
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys				
1	5	10	15	
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr				
20	25	30		
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg				
35	40	45		
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala				
50	55	60		
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp				
65	70	75	80	
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn				
85	90	95		
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg				
100	105	110		
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro				
115	120	125		
Pro Pro Thr Ala Pro Thr				
130				

<210> 43
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(402)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (82)..(84)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (118)..(120)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (192)..(192)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 43
 atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

 gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
 Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

 aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
 Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

 tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192
 Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
 50 55 60

 aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
 Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

 gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
 Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

 ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

 ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

 ccc ccg aca gcc ccc acc 402
 Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130

<210> 44

<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Trp or Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Ala, Gly, Gln, Met, His, Lys or Asn

<400> 44
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 45
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada

<222> (192)..(192)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 45

atg	acg	gcg	ccc	tgg	gtg	gcc	ctc	gcc	ctc	ctc	tgg	gga	tcg	ctg	tgc	48
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		

gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	gag	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			

aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	nnn	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Xaa	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				

tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	gcn	192
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	
	50					55					60					

aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	

gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
			85						90					95		

ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100						105				110			

ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	
		115					120						125			

ccc	ccg	aca	gcc	ccc	acc											402
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr											
			130													

<210> 46

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Gly, Glu, Met, His, Lys or Asn

<400> 46

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

Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr
			20					25					30		

Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Xaa	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg
		35					40					45			

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 47

<211> 512

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu

130

135

140

Pro Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ile Val Leu Leu Ala Phe Trp Met Tyr
 145 150 155 160

Arg His Arg Lys Pro Pro Tyr Gly His Val Asp Ile His Glu Asp Pro
 165 170 175

Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Val Gly Leu Lys Pro Leu Gln Leu
 180 185 190

Leu Glu Ile Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys Ala Gln
 195 200 205

Leu Met Asn Asp Phe Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Leu Gln Asp Lys
 210 215 220

Gln Ser Trp Gln Ser Glu Arg Glu Ile Phe Ser Thr Pro Gly Met Lys
 225 230 235 240

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

Leu Glu Val Glu Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Asp Lys Gly Ser
 260 265 270

Leu Thr Asp Tyr Leu Lys Gly Asn Ile Ile Thr Trp Asn Glu Leu Cys
 275 280 285

His Val Ala Glu Thr Met Ser Arg Gly Leu Ser Tyr Leu His Glu Asp
 290 295 300

Val Pro Trp Cys Arg Gly Glu Gly His Lys Pro Ser Ile Ala His Arg
 305 310 315 320

Asp Phe Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Ser Asp Leu Thr Ala Val
 325 330 335

Leu Ala Asp Phe Gly Leu Ala Val Arg Phe Glu Pro Gly Lys Pro Pro
 340 345 350

Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro Glu
 355 360 365

Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg Ile
 370 375 380

Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Val Ser Arg Cys
 385 390 395 400

Lys Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu Glu
405 410 415

Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Glu Leu Gln Glu Val Val Val
420 425 430

His Lys Lys Met Arg Pro Thr Ile Lys Asp His Trp Leu Lys His Pro
435 440 445

Gly Leu Ala Gln Leu Cys Val Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His Asp
450 455 460

Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Glu Glu Arg Val Ser Leu
465 470 475 480

Ile Arg Arg Ser Val Asn Gly Thr Thr Ser Asp Cys Leu Val Ser Leu
485 490 495

Val Thr Ser Val Thr Asn Val Asp Leu Pro Pro Lys Glu Ser Ser Ile
500 505 510

<210> 48

<211> 426

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

Ile Val Arg Ser Ser Pro Thr Pro Gly Ser Glu Gly His Ser Ala Ala
20 25 30

Pro Asp Cys Pro Ser Cys Ala Leu Ala Ala Leu Pro Lys Asp Val Pro
35 40 45

Asn Ser Gln Pro Glu Met Val Glu Ala Val Lys Lys His Ile Leu Asn
50 55 60

Met Leu His Leu Lys Lys Arg Pro Asp Val Thr Gln Pro Val Pro Lys
65 70 75 80

Ala Ala Leu Leu Asn Ala Ile Arg Lys Leu His Val Gly Lys Val Gly
85 90 95

Glu Asn Gly Tyr Val Glu Ile Glu Asp Asp Ile Gly Arg Arg Ala Glu
100 105 110

Met Asn Glu Leu Met Glu Gln Thr Ser Glu Ile Ile Thr Phe Ala Glu

115					120					125					
Ser	Gly	Thr	Ala	Arg	Lys	Thr	Leu	His	Phe	Glu	Ile	Ser	Lys	Glu	Gly
130						135					140				
Ser	Asp	Leu	Ser	Val	Val	Glu	Arg	Ala	Glu	Val	Trp	Leu	Phe	Leu	Lys
145					150					155					160
Val	Pro	Lys	Ala	Asn	Arg	Thr	Arg	Thr	Lys	Val	Thr	Ile	Arg	Leu	Phe
				165					170					175	
Gln	Gln	Gln	Lys	His	Pro	Gln	Gly	Ser	Leu	Asp	Thr	Gly	Glu	Glu	Ala
			180					185					190		
Glu	Glu	Val	Gly	Leu	Lys	Gly	Glu	Arg	Ser	Glu	Leu	Leu	Leu	Ser	Glu
		195					200					205			
Lys	Val	Val	Asp	Ala	Arg	Lys	Ser	Thr	Trp	His	Val	Phe	Pro	Val	Ser
	210					215					220				
Ser	Ser	Ile	Gln	Arg	Leu	Leu	Asp	Gln	Gly	Lys	Ser	Ser	Leu	Asp	Val
225					230					235					240
Arg	Ile	Ala	Cys	Glu	Gln	Cys	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Ser	Leu	Val	Leu
				245					250					255	
Leu	Gly	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys	Glu	Glu	Glu	Gly	Glu	Gly	Lys	Lys	Lys
			260					265					270		
Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Asp	Glu	Glu	Lys	Glu	Gln	Ser
		275					280					285			
His	Arg	Pro	Phe	Leu	Met	Leu	Gln	Ala	Arg	Gln	Ser	Glu	Asp	His	Pro
	290					295					300				
His	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Leu	Glu	Cys	Asp	Gly	Lys	Val	Asn	Ile
305					310					315					320
Cys	Cys	Lys	Lys	Gln	Phe	Phe	Val	Ser	Phe	Lys	Asp	Ile	Gly	Trp	Asn
				325					330					335	
Asp	Trp	Ile	Ile	Ala	Pro	Ser	Gly	Tyr	His	Ala	Asn	Tyr	Cys	Glu	Gly
			340					345					350		
Glu	Cys	Pro	Ser	His	Ile	Ala	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Ser	Leu	Ser	Phe
		355					360					365			
His	Ser	Thr	Val	Ile	Asn	His	Tyr	Arg	Met	Arg	Gly	His	Ser	Pro	Phe
	370					375					380				

Ala Asn Leu Lys Ser Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Arg Pro Met Ser
385 390 395 400

Met Leu Tyr Tyr Asp Asp Gly Gln Asn Ile Ile Lys Lys Asp Ile Gln
405 410 415

Asn Met Ile Val Glu Glu Cys Gly Cys Ser
420 425

<210> 49
<211> 375
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49
Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu

			180				185				190				
Lys	Leu	Asp	Met	Asn	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Trp	Gln	Ser	Ile	Asp	Val
		195					200					205			
Lys	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Trp	Leu	Lys	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Leu	Gly
		210				215					220				
Ile	Glu	Ile	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	His	Asp	Leu	Ala	Val	Thr
225					230					235					
Phe	Pro	Gly	Pro	Gly	Glu	Asp	Gly	Leu	Asn	Pro	Phe	Leu	Glu	Val	Lys
				245					250					255	
Val	Thr	Asp	Thr	Pro	Lys	Arg	Ser	Arg	Arg	Asp	Phe	Gly	Leu	Asp	Cys
			260					265					270		
Asp	Glu	His	Ser	Thr	Glu	Ser	Arg	Cys	Cys	Arg	Tyr	Pro	Leu	Thr	Val
			275				280					285			
Asp	Phe	Glu	Ala	Phe	Gly	Trp	Asp	Trp	Ile	Ile	Ala	Pro	Lys	Arg	Tyr
		290				295					300				
Lys	Ala	Asn	Tyr	Cys	Ser	Gly	Glu	Cys	Glu	Phe	Val	Phe	Leu	Gln	Lys
305					310					315					
Tyr	Pro	His	Thr	His	Leu	Val	His	Gln	Ala	Asn	Pro	Arg	Gly	Ser	Ala
				325					330					335	
Gly	Pro	Cys	Cys	Thr	Pro	Thr	Lys	Met	Ser	Pro	Ile	Asn	Met	Leu	Tyr
			340					345					350		
Phe	Asn	Gly	Lys	Glu	Gln	Ile	Ile	Tyr	Gly	Lys	Ile	Pro	Ala	Met	Val
		355					360					365			
Val	Asp	Arg	Cys	Gly	Cys	Ser									
		370				375									
<210> 50															
<211> 217															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 50															
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15	
Pro	Lys	Asp	Ile	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20					25					30		

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

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

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 51
<211> 480
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(480)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (118)..(120)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 51

atg	acg	gcg	ccc	tgg	gtg	gcc	ctc	gcc	ctc	ctc	tgg	gga	tcg	ctg	tgc	48
Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
1				5					10					15		

gcc	ggc	tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	nnn	tgc	atc	tac	tac	96
Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Xaa	Cys	Ile	Tyr	Tyr	
			20					25					30			

aac	gcc	aac	tgg	gag	ctg	gag	nnn	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	144
Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Xaa	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	
		35					40					45				

tgc	gaa	ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	192
Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	
	50					55					60					

aac	agc	tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	240
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	
65					70					75					80	

gac	ttc	aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	288
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	
			85						90					95		

ccc	cag	gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	336
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	
			100					105						110		

ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gga	ccc	tgg	gcc	tcc	384
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Gly	Pro	Trp	Ala	Ser	
		115					120					125				

acc	acc	atc	ccc	tct	ggg	ggg	cct	gaa	gcc	act	gca	gct	gct	gga	gat	432
Thr	Thr	Ile	Pro	Ser	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Asp	
		130				135					140					

caa	ggc	tcg	ggg	gcg	ctt	tgg	ctg	tgt	ctg	gaa	ggc	cca	gct	cat	gaa	480
Gln	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Cys	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala	His	Glu	
145					150					155					160	

<210> 52

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 52

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

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 53
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 53
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc	144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc	192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat	240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac	288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc	336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca	384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	

ccc ccg aca gcc ccc acc	402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr	
130	

<210> 54
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Cualquier aminoácido

<400> 54	
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 55
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(402)

<220>
<221> base modificada
<222> (82)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (192)..(192)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 55
atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85	90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc			336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg			
100	105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca			384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro			
115	120	125	
ccc ccg aca gcc ccc acc			402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr			
130			

<210> 56
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Cualquier aminoácido

<400> 56
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

<210> 57

<211> 1047

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1044)

<400> 57

tct	ggg	cgt	ggg	gag	gct	gag	aca	cgg	gag	tgc	atc	tac	tac	aac	gcc	48
Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala	
1				5					10					15		

aac	tgg	gag	ctg	gag	cgc	acc	aac	cag	agc	ggc	ctg	gag	cgc	tgc	gaa	96
Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu	
		20						25					30			

ggc	gag	cag	gac	aag	cgg	ctg	cac	tgc	tac	gcc	tcc	tgg	cgc	aac	agc	144
Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser	
		35					40					45				

tct	ggc	acc	atc	gag	ctc	gtg	aag	aag	ggc	tgc	tgg	cta	gat	gac	ttc	192
Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	Asp	Phe	
	50					55					60					

aac	tgc	tac	gat	agg	cag	gag	tgt	gtg	gcc	act	gag	gag	aac	ccc	cag	240
Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	
65					70				75					80		

gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	ttc	act	288
Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	
			85					90						95		

cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	ccc	ccg	336
His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	Pro	Pro	
			100					105					110			

aca	gcc	ccc	act	gga	gga	gga	gga	tct	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	384
Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
		115					120					125				

ccg	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	432
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
	130					135					140					

ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	atc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	480
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Ile	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
145					150					155					160	

aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	528
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
				165					170					175		

aac	tgg	tac	gtg	ggc	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	576
Asn	Trp	Tyr	Val	Gly	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
			180					185					190			

cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	624
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
		195					200					205				

gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	672
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
210						215					220					

tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	720
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
225					230					235					240	

aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	768
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
				245					250					255		

gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	816
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
			260					265					270			

ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	864
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
		275					280					285				

gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	912
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
	290					295					300					

ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	960
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
305					310					315					320	

ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	1008
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
				325					330					335		

tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggt	aaa	tga				1047
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
			340					345								

<210> 58
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58																
Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala	
1				5					10					15		

Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu	
		20						25					30			

Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser	
		35					40					45				

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

Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	
65					70					75					80	

Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--

85

90

95

His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110

Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220

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

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 245 250 255

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270

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

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 59
 <211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1044)

<400> 59
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15

 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45

 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60

 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80

 gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95

 cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110

 aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125

 ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140

 ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160

 aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

 aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190

 cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205

gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	672
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
210						215					220					

tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	720
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
225					230					235					240	

aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	768
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
				245					250					255		

gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	816
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
			260					265					270			

ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	864
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
		275					280					285				

gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	912
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
	290					295					300					

ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	960
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
305					310				315						320	

ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	1008
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
				325					330					335		

tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggg	aaa	tga				1047
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
			340					345								

<210> 60
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60																
Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Ala	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala	
1				5					10					15		

Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu	
		20						25					30			

Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser	
		35					40					45				

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

Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	
65					70					75					80	

Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	
			85						90					95		

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

<210> 61
 <211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1044)

<400> 61
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc ctc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Leu Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80
 gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110
 aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175
 aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190
 cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672

Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val		
210						215					220						
tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	att	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	720	
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala		
225					230					235					240		
aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	768	
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg		
				245					250					255			
gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	816	
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly		
			260					265					270				
ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	864	
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro		
		275					280					285					
gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	912	
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser		
	290					295					300						
ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	960	
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln		
305					310				315						320		
ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	1008	
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His		
				325					330					335			
tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggc	aaa	tga				1047	
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			340				345										

<210> 62

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Trp	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Ala
1				5					10					15	

Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu
		20						25					30		

Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser
		35					40					45			

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

Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln
65					70					75					80

Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr
				85					90					95	

His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110

Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220

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

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 245 250 255

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270

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

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 63
 <211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1044)

<400> 63
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80
 gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110
 aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175
 aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190
 cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

210	215	220	
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc			720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
225	230	235	240
aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg			768
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
	245	250	255
gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc			816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
	260	265	270
ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg			864
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
	275	280	285
gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc			912
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
	290	295	300
ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag			960
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
305	310	315	320
ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac			1008
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
	325	330	335
tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga			1047
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	340	345	
<210> 64			
<211> 348			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 64			
Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala			
1	5	10	15
Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu			
	20	25	30
Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser			
	35	40	45
Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe			
	50	55	60
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln			
65	70	75	80
Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr			
	85	90	95

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

<211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (1044)

<400> 65
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag ggc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Gly Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg ccc tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu Pro Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45

tct ggc ccc atc gag ctg gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Pro Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110

aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125

ccg tgc cca gca cct gaa ctg ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctg ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140

ccc cca aaa ccc aag gac atc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160

aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190

cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctg acc 624
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205

gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220

tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc	720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala	
225 230 235 240	

aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg	768
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg	
245 250 255	

gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc	816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly	
260 265 270	

ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg	864
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	
275 280 285	

gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc	912
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	
290 295 300	

ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag	960
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln	
305 310 315 320	

ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac	1008
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His	
325 330 335	

tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga	1047
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
340 345	

<210> 66
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66
Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

Asn Trp Glu Leu Glu Gly Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
20 25 30

Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu Pro Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45

Ser Gly Pro Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
50 55 60

Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
65 70 75 80

Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
85 90 95

His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro

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

<210> 67

<211> 1125

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1122)

<400> 67
tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc 48
Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc acc acc 336
His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
100 105 110

atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat caa ggc 384
Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
115 120 125

tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa gga gga 432
Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
130 135 140

gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa 480
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
145 150 155 160

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 528
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
165 170 175

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 576
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
180 185 190

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 624
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
195 200 205

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 672
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
210 215 220

agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	720
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
225					230					235					240	

ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	768
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
			245						250					255		

gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	816
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
			260					265					270			

cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	aac	864
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	
		275					280					285				

cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	912
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
	290					295					300					

gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	960
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
305					310					315					320	

acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	1008
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
			325					330						335		

ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	1056
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
			340					345					350			

tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	1104
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
		355					360					365				

tcc	ctg	tct	ccg	ggt	aaa	tga										1125
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
	370															

<210> 68
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68															
Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala
1				5					10					15	

Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu
		20						25					30		

Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser
		35					40					45			

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

Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln
65					70					75					80

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 340 345 350

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370

<210> 69
 <211> 1125
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1122)

<220>
 <221> base modificada
 <222> (30)..(30)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 69
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc acc acc 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
 100 105 110

atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat caa ggc 384
 Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
 115 120 125

tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa gga gga 432
 Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
 130 135 140

gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa	480
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu	
145 150 155 160	
ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac	528
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
165 170 175	
acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac	576
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
180 185 190	
gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc	624
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
195 200 205	
gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac	672
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn	
210 215 220	
agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg	720
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	
225 230 235 240	
ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca	768
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro	
245 250 255	
gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa	816
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
260 265 270	
cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc ccg gat gag ctg acc aag aac	864
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn	
275 280 285	
cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc	912
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
290 295 300	
gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc	960
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
305 310 315 320	
acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag	1008
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	
325 330 335	
ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc	1056
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	
340 345 350	
tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc	1104
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	
355 360 365	
tcc ctg tct ccg ggt aaa tga	1125
Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
370	

<210> 70

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
20 25 30

Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45

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

Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
65 70 75 80

Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
85 90 95

His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
100 105 110

Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
115 120 125

Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
145 150 155 160

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
165 170 175

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
180 185 190

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
195 200 205

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
210 215 220

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
225 230 235 240

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
245 250 255

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
260 265 270

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
275 280 285

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
290 295 300

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
305 310 315 320

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
325 330 335

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
340 345 350

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 71
<211> 1125
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1122)

<400> 71
tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac aac gcc 48
Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15
aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
20 25 30
ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45
tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
50 55 60
aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
65 70 75 80
gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288

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

340	345	350	
tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc			1104
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
355	360	365	
tcc ctg tct ccg ggt aaa tga			1125
Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
370			
<210> 72			
<211> 374			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 72			
Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala			
1	5	10	15
Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu			
20	25	30	
Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser			
35	40	45	
Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe			
50	55	60	
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln			
65	70	75	80
Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr			
85	90	95	
His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr			
100	105	110	
Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly			
115	120	125	
Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly			
130	135	140	
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
145	150	155	160
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
165	170	175	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
180	185	190	

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
195 200 205

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
210 215 220

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
225 230 235 240

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
245 250 255

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
260 265 270

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
275 280 285

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
290 295 300

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
305 310 315 320

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
325 330 335

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
340 345 350

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 73
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Trp
1 5 10 15

Pro Gly

<210> 74
<211> 18
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

Ala Gly

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
1				5

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10				15	

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10		

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Glu	Ser	Lys	Thr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro
1				5					10		

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
1				5					10		

<210> 80

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
35 40 45

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

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 81

<211> 648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(648)

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (9)..(9)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (12)..(12)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (18)..(18)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(24)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (27)..(27)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (33)..(33)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (39)..(39)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (42)..(42)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (48)..(48)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (57)..(57)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (60)..(60)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (67)..(72)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (75)..(75)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (78)..(78)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (84)..(84)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (87)..(87)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (93)..(93)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (96)..(96)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (99)..(99)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (105)..(108)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (120)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (126)..(126)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (144)..(144)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (150)..(150)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (153)..(153)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (159)..(159)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (168)..(168)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (174)..(174)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (180)..(183)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (199)..(201)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (204)..(204)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (208)..(210)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (213)..(213)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (216)..(219)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (222)..(222)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (225)..(225)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (228)..(228)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (231)..(231)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (234)..(234)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (249)..(249)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (255)..(255)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (276)..(279)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (288)..(288)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (291)..(291)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (294)..(294)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (297)..(297)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (300)..(300)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (312)..(312)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (316)..(318)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (324)..(324)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (330)..(330)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (336)..(339)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (345)..(345)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (351)..(351)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (357)..(357)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (360)..(360)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (363)..(363)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (366)..(372)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (384)..(384)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (396)..(399)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (402)..(402)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (405)..(405)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (411)..(411)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (414)..(414)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (420)..(420)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (429)..(432)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (441)..(441)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (444)..(444)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (454)..(456)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (462)..(462)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (468)..(468)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (486)..(486)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (489)..(489)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (492)..(492)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

<222> (495)..(495)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (501)..(501)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (505)..(507)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (513)..(516)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (525)..(525)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (529)..(531)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (537)..(537)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (540)..(540)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (543)..(543)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (550)..(555)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (567)..(567)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (573)..(573)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (577)..(579)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada

```
<222> (583)..(585)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (588)..(588)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (600)..(600)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (603)..(603)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (618)..(618)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>
<221> base modificada
<222> (625)..(627)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (630)..(633)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (636)..(639)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (642)..(642)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

```
<220>  
<221> base modificada  
<222> (645)..(645)  
<223> a, c, t, g, desconocido u otros
```

<400> 81
gcg ccn ccn gtn gcg ggn ccn nnn gtn tty ytn tty ccn ccn aar ccn 48
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

aar gay acn ytn atg ath nnn nnn acn ccn gar gtn acn tgy gtn gtn 96
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30

gtg gaa gtn nnn cay gar gay ccn gar gtn car tty aay tgg tay gtn 144
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
35 40 45

gay ggn gtn gar gtn cay aay gcn aar acn aar ccn nnn gar gar car 192
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60

tty	aay	nnn	acn	tty	nnn	gtn	gtn	nnn	gtn	ytn	acn	gtn	gtn	cay	car	240
Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	
65					70					75					80	

gay	tgg	ytn	aay	ggn	aar	gar	tay	aar	tgy	aar	gtn	nnn	aay	aar	ggn	288
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	
				85					90					95		

ytn	ccn	gcn	ccn	ath	gar	aar	acn	ath	nnn	aar	acn	aar	ggn	car	ccn	336
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	
			100					105					110			

nnn	gar	ccn	car	gtn	tay	acn	ytn	ccn	ccn	nnn	nnn	gar	gar	atg	acn	384
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	
		115					120					125				

aar	aay	car	gtn	nnn	ytn	acn	tgy	ytn	gtn	aar	ggn	tty	tay	ccn	nnn	432
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	
	130					135					140					

gay	ath	gcn	gtn	gar	tgg	gar	nnn	aay	ggn	car	ccn	gar	aay	aay	tay	480
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	
145					150					155					160	

aar	acn	acn	ccn	ccn	atg	ytn	gay	nnn	gay	ggn	nnn	tty	tty	ytn	tay	528
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
				165					170					175		

nnn	aar	ytn	acn	gtn	gay	aar	nnn	nnn	tgg	car	car	ggn	aay	gtn	tty	576
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	
			180					185					190			

nnn	tgy	nnn	gtn	atg	cay	gar	gcn	ytn	cay	aay	cay	tay	acn	car	aar	624
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	
		195					200					205				

nnn	ytn	nnn	ytn	nnn	ccn	ggn	aar									648
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
	210					215										

<210> 82
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82															
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15	

Pro	Lys	Asp	Ile	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20					25					30		

Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		35					40					45			

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

Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
65					70					75					80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 83

<211> 651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacatcctc	60
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct	120
gaggtcaagt tcaactggtg cgtgggcggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg	180
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag	240
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc	300
atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	360
ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc	420
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	480
aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc	540
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct	600
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatg a	651

<210> 84
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

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

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 85

<211> 651
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(651)

<220>
<221> base modificada
<222> (3)..(3)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (6)..(6)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (15)..(15)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (18)..(18)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (21)..(21)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (24)..(27)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (30)..(30)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (36)..(36)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (42)..(42)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (45)..(45)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (51)..(51)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (60)..(60)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (63)..(63)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (70)..(75)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (78)..(78)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (81)..(81)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (87)..(87)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (90)..(90)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (96)..(96)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (99)..(99)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (102)..(102)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (108)..(111)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (123)..(123)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (129)..(129)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (147)..(147)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (153)..(153)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (156)..(156)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (162)..(162)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (171)..(171)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (177)..(177)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (183)..(186)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (202)..(204)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (207)..(207)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (211)..(213)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (216)..(216)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (219)..(222)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (225)..(225)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (228)..(228)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (231)..(231)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (234)..(234)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (237)..(237)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (252)..(252)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (258)..(258)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (279)..(282)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (291)..(291)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (294)..(294)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (297)..(303)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (315)..(315)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (319)..(321)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (327)..(327)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (333)..(333)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (339)..(342)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (348)..(348)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (354)..(354)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (360)..(360)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (363)..(363)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (366)..(366)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (369)..(372)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (387)..(387)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (399)..(402)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (405)..(405)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (408)..(408)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (414)..(414)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (417)..(417)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (423)..(423)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (432)..(435)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (444)..(444)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (447)..(447)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (457)..(459)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (465)..(465)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (471)..(471)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (489)..(489)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (492)..(492)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (495)..(495)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (498)..(498)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (501)..(501)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (504)..(504)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (508)..(510)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (516)..(519)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (528)..(528)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (532)..(537)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (540)..(540)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (543)..(543)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (546)..(546)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (553)..(558)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (570)..(570)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (576)..(576)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (580)..(582)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (586)..(588)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
 <222> (591)..(591)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (603)..(603)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (606)..(606)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (621)..(621)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (628)..(630)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (633)..(636)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (639)..(642)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (645)..(645)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (648)..(648)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 85																
gcn	ccn	gar	tty	ytn	ggn	ggn	ccn	nnn	gtn	tty	ytn	tty	ccn	ccn	aar	48
Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
1				5					10					15		
ccn aar gay acn ytn atg ath nnn nnn acn ccn gar gtn acn tgy gtn																96
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
			20					25					30			
gtn gtn gay gtn nnn car gar gay ccn gar gtn car tty aay tgg tay																144
Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	
		35					40					45				
gtn gay ggn gtn gar gtn cay aay gcg aar acn aar ccn nnn gar gar																192
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
		50				55					60					
car tty aay nnn acn tay nnn gtn gtn nnn gtn ytn acn gtn ytn cay																240
Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
65					70					75					80	

car	gay	tgg	ytn	aay	ggn	aar	gar	tay	aar	tgy	aar	gtn	nnn	aay	aar	288
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
			85						90					95		

ggn	ytn	ccn	nnn	nnn	ath	gar	aar	acn	ath	nnn	aar	gcn	aar	ggn	car	336
Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
		100						105					110			

ccn	nnn	gar	ccn	car	gtn	tay	acn	ytn	ccn	ccn	nnn	car	gar	gar	atg	384
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	
		115					120					125				

acn	aar	aay	car	gtn	nnn	ytn	acn	tgy	ytn	gtn	aar	ggn	tty	tay	ccn	432
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
	130					135					140					

nnn	gay	ath	gcn	gtn	gar	tgg	gar	nnn	aay	ggn	car	ccn	gar	aay	aay	480
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
145					150					155					160	

tay	aar	acn	acn	ccn	ccn	gtn	ytn	gay	nnn	gay	ggn	nnn	tty	tty	ytn	528
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				165					170					175		

tay	nnn	nnn	ytn	acn	gtn	gay	aar	nnn	nnn	tgg	car	gar	ggn	aay	gtn	576
Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	
			180					185					190			

tty	nnn	tgy	nnn	gtn	atg	cay	gar	gcn	ytn	cay	aay	cay	tay	acn	car	624
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
		195					200					205				

aar	nnn	ytn	nnn	ytn	nnn	ytn	ggn	aar								651
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys								
		210				215										

<210> 86
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86																
Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	
1				5					10					15		

Thr	Asn	Gln	Ser	Gly	Leu	Glu	Arg	Cys	Glu	Gly	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	
			20					25					30			

Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Ser	Trp	Arg	Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	
		35					40					45				

Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	
	50					55					60					

Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	
65					70					75					80	

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 87
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87
Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 88
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88
Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 89

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
130 135 140

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
260 265 270

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
275 280 285

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335

Gly Lys

<210> 90
<211> 1014
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1014)

<400> 90
gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48
Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15
acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg 96
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30
ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag ctc 144
Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45
gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag 192
Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys 65 70 75 80	240
gag ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act cat ttg cca gag gct ggg Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly 85 90 95	288
ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg aca gcc ccc acc gga gga Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly 100 105 110	336
gga gga tct gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly 115 120 125	384
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 130 135 140	432
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 145 150 155 160	480
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 165 170 175	528
aat gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg 180 185 190	576
gtg gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 195 200 205	624
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu 210 215 220	672
aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 225 230 235 240	720
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 245 250 255	768
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 260 265 270	816
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met 275 280 285	864
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp 290 295 300	912
aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His 305 310 315 320	960
gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg	1008

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335

ggt aaa
Gly Lys

1014

<210> 91
<211> 338
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91
Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
130 135 140

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 245 250 255

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 260 265 270

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 275 280 285

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 325 330 335

Gly Lys

<210> 92
 <211> 1014
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1014)

<400> 92
 gag aca cgg tgg tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48
 Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg 96
 Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
 20 25 30
 ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag ctc 144
 Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
 35 40 45
 gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag 192
 Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
 50 55 60
 gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt 240

Glu 65	Cys	Val	Ala	Thr	Glu 70	Glu	Asn	Pro	Gln	Val 75	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys 80	
gag	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	ttc	act	cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	288
Glu	Gly	Asn	Phe	Cys 85	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr 90	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly 95	
ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	ccc	ccg	aca	gcc	ccc	acc	gga	gga	336
Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly	
gga	gga	tct	gtc	gag	tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	cca	cct	gtg	gca	gga	384
Gly	Gly	Ser 115	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	
ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc	432
Pro	Ser 130	Val	Phe	Leu	Phe	Pro 135	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp 140	Thr	Leu	Met	Ile	
tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	acg	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	480
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu 160	
gac	ccc	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cat	528
Asp	Pro	Glu	Val	Gln 165	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val 170	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His 175	
aat	gcc	aag	aca	aag	cca	cgg	gag	gag	cag	ttc	aac	agc	acg	ttc	cgt	576
Asn	Ala	Lys 180	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 190	
gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtt	gtg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	624
Val	Val	Ser 195	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 205	
gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	ggc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	672
Glu	Tyr 210	Lys	Cys	Lys	Val	Ser 215	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro 220	Ala	Pro	Ile	Glu	
aaa	acc	atc	tcc	aaa	acc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	720
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr 240	
acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	768
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser 245	Arg	Glu	Glu	Met	Thr 250	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 255	
acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	816
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro 265	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp 270	
gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	aca	cct	ccc	atg	864
Glu	Ser 275	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met 285	
ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	912
Leu	Asp 290	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp 300	
aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	960
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His 320	
gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	1008
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	

325

330

335

1014

ggt aaa
Gly Lys

<210> 93

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
130 135 140

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 245 250 255

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 260 265 270

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 275 280 285

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 325 330 335

Gly Lys

<210> 94
 <211> 1014
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1014)

<400> 94
 gag aca cgg tac tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48
 Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg 96
 Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
 20 25 30
 ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag ctc 144
 Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
 35 40 45
 gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag 192
 Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
 50 55 60
 gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt 240
 Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65	70					75					80					
gag ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act cat ttg cca gag gct ggg	85					90					95					288
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly																
ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg aca gcc ccc acc gga gga	100					105					110					336
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly																
gga gga tct gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga	115					120					125					384
Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly																
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc	130					135					140					432
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile																
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa	145					150					155					480
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu																
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat	165					170					175					528
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His																
aat gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt	180					185					190					576
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg																
gtg gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	195					200					205					624
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys																
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag	210					215					220					672
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu																
aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac	225					230					235					720
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr																
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	245					250					255					768
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu																
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	260					265					270					816
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp																
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg	275					280					285					864
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met																
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac	290					295					300					912
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp																
aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat	305					310					315					960
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His																
gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg	325					330					335					1008
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro																

ggt aaa
Gly Lys

1014

<210> 95
<211> 338
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95
Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30
Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45
Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60
Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
85 90 95
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
130 135 140
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
145 150 155 160
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
165 170 175
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

210

215

220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
260 265 270

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
275 280 285

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335

Gly Lys

<210> 96

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1014)

<220>

<221> base modificada

<222> (6)..(9)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada

<222> (12)..(12)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada

<222> (30)..(30)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada

<222> (42)..(42)

<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (46)..(48)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (51)..(51)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (58)..(60)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (63)..(63)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (66)..(66)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (70)..(72)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (81)..(81)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (94)..(96)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (99)..(99)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (111)..(114)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (118)..(120)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (124)..(129)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (132)..(132)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (135)..(135)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (144)..(144)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (147)..(147)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (156)..(156)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (165)..(165)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (187)..(189)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (201)..(201)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (204)..(204)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (207)..(207)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (219)..(219)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (225)..(225)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (246)..(246)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (262)..(264)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (270)..(270)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (276)..(276)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (279)..(279)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (285)..(285)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (288)..(288)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (291)..(291)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (294)..(294)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (300)..(300)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (303)..(303)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (312)..(312)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (315)..(315)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (318)..(318)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (321)..(321)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (324)..(324)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (327)..(327)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (330)..(330)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (333)..(333)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (336)..(336)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (339)..(339)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (342)..(345)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (348)..(348)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (357)..(357)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (360)..(360)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (366)..(366)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (369)..(369)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (372)..(372)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (375)..(375)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (378)..(378)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (381)..(381)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (384)..(384)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (387)..(390)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (393)..(393)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (399)..(399)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (405)..(405)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (408)..(408)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (414)..(414)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (423)..(423)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (426)..(426)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (433)..(438)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (441)..(441)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (444)..(444)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (450)..(450)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (453)..(453)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (459)..(459)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (462)..(462)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (465)..(465)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (471)..(474)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (486)..(486)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (492)..(492)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (510)..(510)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (516)..(516)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (519)..(519)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (525)..(525)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (534)..(534)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (540)..(540)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (546)..(549)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (565)..(567)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (570)..(570)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (574)..(576)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (579)..(579)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (582)..(585)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (588)..(588)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (591)..(591)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (594)..(594)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (597)..(597)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (600)..(600)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (615)..(615)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (621)..(621)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (642)..(645)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (654)..(654)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (657)..(657)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (660)..(660)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (663)..(663)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (666)..(666)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (678)..(678)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (682)..(684)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (690)..(690)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (696)..(696)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (702)..(705)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (711)..(711)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (717)..(717)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (723)..(723)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (726)..(726)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (729)..(729)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (732)..(738)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (750)..(750)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (762)..(765)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (768)..(768)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (771)..(771)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (777)..(777)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (780)..(780)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (786)..(786)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (795)..(798)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (807)..(807)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (810)..(810)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (820)..(822)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (828)..(828)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (834)..(834)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (852)..(852)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (855)..(855)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (858)..(858)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (861)..(861)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (867)..(867)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (871)..(873)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
<222> (879)..(882)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (891)..(891)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (895)..(897)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (903)..(903)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (906)..(906)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (909)..(909)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (916)..(921)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (933)..(933)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (939)..(939)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (943)..(945)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (949)..(951)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (954)..(954)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
<221> base modificada
<222> (966)..(966)
<223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>

<221> base modificada
 <222> (969)..(969)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (984)..(984)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (991)..(993)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (996)..(999)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (1002)..(1005)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (1008)..(1008)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<220>
 <221> base modificada
 <222> (1011)..(1011)
 <223> a, c, t, g, desconocido u otros

<400> 96
 gar acn nnn gcn tgy ath tay tay aay gcn aay tgg gar ytn gar nnn 48
 Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15

acn aay car nnn ggn ytn gar nnn tgy gar ggn gar car gay aar nnn 96
 Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
 20 25 30

ytn cay tgy tay gcn nnn tgg nnn aay nnn nnn ggn acn ath gar ytn 144
 Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
 35 40 45

gtn aar aar ggn tgy tgg ytn gay gay tty aay tgy tay gay nnn car 192
 Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
 50 55 60

gar tgy gtn gcn acn gar gar aay ccn car gtn tay tty tgy tgy tgy 240
 Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80

gar ggn aay tty tgy aay gar nnn tty acn cay ytn ccn gar gcn ggn 288
 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95

ggn ccn gar gtn acn tay gar ccn ccn ccn acn gcn ccn acn ggn ggn 336
 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
 100 105 110

ggn ggn nnn gtn gar tgy ccn ccn tgy ccn gcn ccn ccn gtn gcn ggn 384
 Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115	120	125	
ccn nnn gtn tty ytn tty Pro Ser Val Phe Leu Phe 130	ccn ccn aar ccn aar Pro Pro Lys Pro Lys 135	gay acn ytn atg ath Asp Thr Leu Met Ile 140	432
nnn nnn acn ccn gar gtn Ser Arg Thr Pro Glu Val 145	acn tgy gtn gtn gtn Thr Cys Val Val Val 150	gay gtn nnn cay gar Asp Val Ser His Glu 155	480
gay ccn gar gtn car tty Asp Pro Glu Val Gln Phe 165	aay tgg tay gtn gay Asn Trp Tyr Val Asp 170	ggn gtn gar gtn cay Gly Val Glu Val His 175	528
aay gcn aar acn aar ccn Asn Ala Lys Thr Lys Pro 180	nnn gar gar car tty Arg Glu Glu Gln Phe Asn 185	nnn acn tty nnn Ser Thr Phe Arg 190	576
gtn gtn nnn gtn ytn acn Val Val Ser Val Leu Thr 195	gtn gtn cay car gay Val Val His Gln Asp Trp 200	tgg ytn aay ggn aar Leu Asn Gly Lys 205	624
gar tay aar tgy aar gtn Glu Tyr Lys Cys Lys Val 210	nnn aay aar ggn ytn Ser Asn Lys Gly Leu Pro 215	ccn gcn ccn ath gar Pro Ala Pro Ile Glu 220	672
aar acn ath nnn aar acn Lys Thr Ile Ser Lys Thr 225	aar ggn car ccn nnn Lys Gly Gln Pro Arg Glu 230	gar ccn car gtn tay Glu Pro Gln Val Tyr 235	720
acn ytn ccn ccn nnn nnn Thr Leu Pro Pro Ser Arg 245	gar gar atg acn aar Glu Glu Met Thr Lys Asn 250	aay car gtn nnn ytn Asn Gln Val Ser Leu 255	768
acn tgy ytn gtn aar ggn Thr Cys Leu Val Lys Gly 260	tty tay ccn nnn gay Phe Tyr Pro Ser Asp Ile 265	ath gcn gtn gar tgg Ala Val Glu Trp 270	816
gar nnn aay ggn car ccn Glu Ser Asn Gly Gln Pro 275	gar aay aay tay aar Glu Asn Asn Tyr Lys Thr 280	acn acn ccn ccn atg Thr Thr Pro Pro Met 285	864
ytn gay nnn gay ggn nnn Leu Asp Ser Asp Gly Ser 290	tty tty ytn tay nnn Phe Phe Leu Tyr Ser Lys 295	aar ytn acn gtn gay Lys Leu Thr Val Asp 300	912
aar nnn nnn tgg car car Lys Ser Arg Trp Gln Gln 305	ggn aay gtn tty nnn Gly Asn Val Phe Ser Cys 310	tgy nnn gtn atg cay Ser Ser Val Met His 315	960
gar gcn ytn cay aay cay Glu Ala Leu His Asn His 325	tay acn car aar nnn Tyr Thr Gln Lys Ser Leu 330	ytn nnn ytn nnn ccn Ser Leu Ser Leu Ser Pro 335	1008
ggn aar Gly Lys			1014

<210> 97

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Phe, Gln, Val, Ile, Leu, Met, Lys, His, Trp or Tyr

<400> 97

Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

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

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
130 135 140

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
260 265 270

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
275 280 285

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335

Gly Lys

<210> 98
<211> 367
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (64)..(64)
<223> Ala or Arg

<400> 98
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Trp
1 5 10 15

Pro Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Xaa
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

			100				105					110			
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro
		115					120					125			
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Asp	Lys	Thr	His
130						135						140			
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
145					150					155					160
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				165					170					175	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
			180					185					190		
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		195					200					205			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
210						215					220				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
225					230					235					240
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				245					250					255	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			260					265					270		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
275							280					285			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
290						295					300				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
305					310					315					320
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				325					330					335	
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
			340					345					350		
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
355							360					365			

<210> 99
<211> 392
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (64)..(64)
<223> Ala o Arg

<400> 99
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Trp
1 5 10 15

Pro Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gly Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Xaa
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
165 170 175

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
180 185 190

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
195 200 205

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
210 215 220

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
225 230 235 240

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
245 250 255

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
260 265 270

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
275 280 285

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
290 295 300

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
305 310 315 320

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
325 330 335

Tyr Leu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
340 345 350

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
370 375 380

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
385 390

RESUMEN

La presente invención proporciona polipéptidos y proteínas de receptor soluble IIB de activina variantes capaces de unirse e inhibir las actividades de activina A, miostatina o GDF-11. La presente invención también proporciona polinucleótidos, vectores y células huésped capaces de producir los polipéptidos y proteínas variantes. También se proporcionan composiciones y métodos para tratar el desgaste muscular y otras enfermedades y trastornos.