

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 379**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

C12N 15/09 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09805010 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2325648**

54 Título: **Método para detectar el cáncer**

30 Prioridad:

05.08.2008 JP 2008202320

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

26.06.2014

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**OKANO, FUMIYOSHI y
SUZUKI, KANA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 471 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para detectar el cáncer.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para detectar el cáncer usando CAPRIN-1 como marcador tumoral.

10 **Técnica antecedente**

10 El cáncer es la causa principal de muerte. El tratamiento actualmente realizado para el cáncer es principalmente
 15 terapia sintomática que en la mayoría de los casos consta de terapia quirúrgica con una combinación de radioterapia
 y quimioterapia. Debido a los avances en la tecnología médica, ahora el cáncer es una enfermedad casi curable si
 puede detectarse pronto. Por tanto, ahora se requiere un método para detectar el cáncer, mediante el cual pueda
 realizarse convenientemente la detección usando suero, orina, o similares sin imponer cargas físicas o económicas
 a los pacientes de cáncer.

20 Como método de diagnóstico del cáncer usando sangre u orina, ha llegado a ser popular recientemente un método
 para medir un producto tumoral tal como un marcador tumoral. La expresión "producto tumoral" se refiere a un
 25 antígeno asociado a tumor, una enzima, una proteína específica, un metabolito, un gen tumoral, un producto génico
 tumoral, un gen supresor tumoral y similares. El antígeno carcinoembrionario CEA, la glucoproteína CA19-9, CA125,
 el antígeno específico de próstata PSA, la calcitonina, que son hormonas peptídicas producidas en la tiroides y
 similares se usan como marcadores tumorales para el diagnóstico de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, los
 30 marcadores tumorales útiles para el diagnóstico del cáncer están ausentes de muchos tipos de cáncer. Además, la
 mayoría de los marcadores tumorales actualmente conocidos están presentes en cantidades solamente traza (del
 orden de alrededor de un pg/ml) en fluidos corporales. Por lo tanto, se requieren métodos de medición altamente
 sensibles o técnicas especiales para detectar dichos marcadores tumorales. En las circunstancias actuales, se
 espera que proporcionar un nuevo medio de ensayo del cáncer capaz de detectar diversos tipos de cáncer con alta
 sensibilidad que implique un procedimiento conveniente cree aplicaciones de diagnóstico para diversos tipos de
 35 cáncer.

Además, dichos medios de ensayo de cáncer son muy útiles si son capaces no solamente de detectar el cáncer sino
 también de diagnosticar el cáncer que se está desarrollando en una localización invisible a simple vista, la extensión
 del cáncer, la malignidad o la evolución postoperatoria del cáncer, recidiva, metástasis y similares.

35 Específicamente, si llega a ser posible el diagnóstico de cáncer que se ha desarrollado en una localización invisible
 a simple vista, dicho medio de ensayo de cáncer sería útil para la detección temprana del cáncer en una localización
 tal como una parte intraperitoneal que es difícil de reconocer. Además, puede ser detectable un tumor que no tiene
 un tamaño visible a simple vista tal como cáncer que es indetectable incluso por ultrasonografía, TC (tomografía
 40 computarizada), o RM (formación de imágenes por resonancia magnética nuclear).

Adicionalmente, la extensión del cáncer se clasifica basándose en el grado al cual un tumor se propaga en el sitio
 45 primario y la presencia o ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales u órganos distantes. En general,
 existen cinco fases de la enfermedad (cada una mencionada como "fase"), y números superiores de fase indican
 fases más avanzadas de la enfermedad. Estrictamente, la definición de fase difiere dependiendo de los órganos. Sin
 embargo, por ejemplo, un cáncer en fase 0 es cáncer que permanece intraepitelial o cáncer en fase IV es cáncer
 que ha metastatizado a una localización distante. Si se halla dicha extensión del cáncer, llegan a ser posibles las
 50 decisiones acerca de los ciclos de tratamiento apropiados así como el diagnóstico de los efectos terapéuticos de un
 agente antineoplásico. Como ejemplos específicos de decisiones acerca de los ciclos de tratamiento, en el caso de
 cáncer de próstata y similares, existe un tipo que no requiere tratamiento porque tiene malignidad muy baja y casi
 nunca progresará. En contraste, existe un tipo que requiere tratamiento porque es progresivo y metastatiza al hueso
 o similares y causa que los pacientes mueran de forma dolorosa. Terapias tales como terapia hormonal y cirugía de
 55 extirpación se asocian cada una con una reacción adversa. Por tanto, las terapias deben determinarse
 apropiadamente y decidirse sobre ello. Además, si puede hacerse una evaluación referente a la selección del agente
 antineoplásico de forma apropiada o si la cronología y similares para la terminación de la administración de un
 agente antineoplásico puede determinarse apropiadamente, también puede reducirse las cargas físicas y
 económicas de los pacientes. Por lo tanto, es importante ser capaces de diagnosticar la extensión del cáncer.

Una de las características de las células cancerosas es que experimentan blastogénesis; es decir, desdiferenciación.
 60 Excepto para algunos tipos de cáncer, las células cancerosas mal diferenciadas o no diferenciadas con un bajo
 grado de diferenciación crecen rápidamente tras la metástasis y provocan un mal pronóstico después de la terapia.
 Se dice que dicho cáncer tiene elevada malignidad. A la inversa, las células cancerosas altamente diferenciadas con
 un elevado grado de diferenciación retienen las características estructurales y funcionales de los órganos afectados.
 65 Puede decirse que dicho cáncer tiene malignidad relativamente baja. Si puede determinarse la malignidad del
 cáncer, pueden tomarse las siguientes medidas. Incluso si el tumor es pequeño, puede fijarse un amplio margen
 quirúrgico tras la retirada del tumor, cuando la malignidad es elevada. Además, es posible un seguimiento poniendo

atención a un amplio intervalo de tejido periférico.

Si es posible el diagnóstico de los ciclos postoperatorios incluyendo recidiva y metástasis, llega a ser posible el diagnóstico de si un tumor puede eliminarse completamente o no por cirugía. La eliminación tumoral incompleta probablemente provoca recidiva. Por tanto, dicho diagnóstico puede proporcionar criterios para determinar una realización más cuidadosa de seguimiento a cortos intervalos o una realización de re-operación temprana si fuera necesaria. Además, si tiene lugar recidiva, existe una elevada posibilidad de detección temprana. La detección a menudo es retardada cuando tiene lugar metástasis distante. Sin embargo, si llega a ser posible es diagnóstico de metástasis, llega a ser posible proporcionar criterios mediante los cuales pueda ampliarse el intervalo de ensayos para incluir áreas diferentes al sitio de eliminación y la periferia del mismo.

Se sabe que los perros crecen 7 veces más rápido que los seres humanos. Recientemente, los animales de compañía han surgido como miembros familiares y a menudo tienen hábitos de estilo de vida similares a los de sus propietarios. Por lo tanto, es predecible que un propio riesgo de desarrollar cáncer sea mayor cuando su animal de compañía desarrolla cáncer. Si llega a ser posible un diagnóstico conveniente y preciso del cáncer para los animales de compañía, se esperaría proporcionar pistas para prevenir el cáncer de los propietarios.

Actualmente, la cantidad de perros domésticos en Japón se dice que es de aproximadamente 6.700.000, y la misma cifra para los Estados Unidos se dice que es de aproximadamente 17.640.000. Han llegado a estar de moda vacunas combinadas quintuples, séptuplas u óctuplas y similares, además de refuerzos para la rabia, y de este modo han disminuido las enfermedades infecciosas altamente letales, tales como infección por parvovirus canino, infección por virus del moquillo canino, parainfluenza canina (tos de las perreras), infección por adenovirus-2 canino (tos de las perreras), hepatitis canina infecciosa, infección por coronavirus canino, y leptospirosis. Por lo tanto, la vida promedio de los perros ha aumentado. Los perros más viejos, que son de siete años de edad o mayores, representan el 35,5 % de todos los perros domésticos. Las causas de muerte de animales domésticos también son similares a las de seres humanos, tales como cáncer, hipertensión, y enfermedad cardíaca, que están aumentando. En los Estados Unidos, se diagnostica a aproximadamente 4.000.000 de perros con cáncer anualmente. También en Japón, se dice que aproximadamente 1.600.000 perros están potencialmente afectados con tumores.

Sin embargo, han estado ausentes agentes convenientes de diagnóstico del cáncer para animales. Además, en la asistencia médica animal, no han estado de moda métodos de ensayo que impliquen fotografías o películas de rayos X, exploraciones TC, exploraciones RM, o similares. Después de realizar palpación, un simple ensayo de sangre, y un ensayo usando fotografía de rayos X, el diagnóstico actualmente depende de forma significativa de la experiencia de los veterinarios. Los métodos de ensayo usando suero acaban de comenzar parcialmente, pero los métodos usan marcadores tumorales humanos ya que no se han descubierto marcadores tumorales caninos.

El diagnóstico preciso del cáncer requiere cirugía abdominal que impone cargas físicas significativas a los perros y cargas económicas a los propietarios. Si puede hacerse convenientemente un diagnóstico del cáncer para los animales de compañía tales como perros y gatos, esto conduciría a una detección temprana o diagnóstico preciso del cáncer y se esperaría que fuera útil para la terapia contra el cáncer para los animales de compañía. Además, si llega a ser posible dicho diagnóstico conveniente del cáncer usando suero, se esperaría no solamente posibilitar el diagnóstico del cáncer sino también contribuir significativamente a exámenes periódicos de salud, diagnósticos preoperatorios, y decisiones acerca de la estrategia terapéutica.

El examen de salud para animales de compañía, a diferencia del caso de los seres humanos, no es frecuente. Por tanto, la detección del cáncer a menudo ocurre demasiado tarde, de modo que un propietario encuentra la enfermedad y después llega a un hospital solo después de que el tumor haya llegado a ser demasiado grande en muchos casos. Si dicho tumor que ha aumentado en tamaño es maligno, a menudo resultará que el tratamiento es demasiado tardío, incluso cuando se realiza terapia quirúrgica tal como cirugía o medicación usando un agente antineoplásico o similar. Por tanto, cuando un veterinario determina que el tumor es maligno, el tratamiento con agente antineoplásico generalmente se realiza sin cirugía. Si se realiza cirugía, las medidas durante la cirugía, tales como la determinación del tamaño del margen a fijar, la determinación de la cantidad de sangre requerida durante la cirugía, y medidas contra la dispersión de células también deben tomarse de forma estricta. Se desea que el tratamiento con agente antineoplásico se inicie inmediatamente después de la cirugía y que se realice un seguimiento a cortos intervalos. La incorporación del anterior diagnóstico del cáncer en las revisiones de salud de los perros que recientemente está llegando a ser más frecuente y se mencionan como revisiones médicas completas para perros se espera que conduzcan a una detección temprana del cáncer.

Por otro lado, en el caso de un tumor benigno, puede recomendarse cirugía incluso si un tumor es grande. Después de la cirugía, solo las áreas extirpadas necesitan cuidados sin necesidad de ningún tratamiento caro con agentes neoplásicos y sin ninguna necesidad de desasosiego referente a los seguimientos.

En la actual situación, proporcionar un medio conveniente para detectar el cáncer con alta sensibilidad, que sea aplicable al diagnóstico del cáncer para animales, posibilita un tratamiento preciso y eficaz y produce varias ventajas tanto para propietarios como para veterinarios.

La proteína 1 asociada a citoplasma y proliferación (CAPRIN-1) es una proteína intracelular que se expresa cuando las células normales en fase de reposo se activan o experimentan división celular. También se sabe que CAPRIN-1 está implicada en el transporte del ARNm a través de la formación intracelular de granos de estrés intracelular con ARN y control de la traducción, por ejemplo. Por ahora, CAPRIN-1 tiene muchos nombres diferentes. Ejemplos de dichos nombres incluyen proteína 1 de membrana anclada a GPI y proteína de marcador superficial 1 del componente de membrana (M11S1), como si la proteína fuera conocida por ser una proteína de membrana. Estos diferentes nombres se obtienen de un informe (J Biol Chem. 270: 20717-20723 (1995)) de que la secuencia génica de CAPRIN-1 originalmente tiene una región de unión a GPI y CAPRIN-1 es una proteína de membrana expresada en líneas celulares derivadas de intestino grueso. Posteriormente se ha informado de que: la secuencia génica de CAPRIN-1 en este informe es un error; tienen lugar desplazamientos de fase por delección de un único nucleótido de la secuencia del gen CAPRIN-1 actualmente registrada en GenBank o similares, de modo que se delecionan 80 aminoácidos del extremo C-terminal y el artefacto resultante (74 aminoácidos) corresponde a la parte de unión a GPI del informe previo; y también está presente un error en el extremo 5' de la secuencia génica y se ha demostrado la delección de 53 aminoácidos del extremo N-terminal (J Immunol. 172: 2389-2400 (2004)). Además, se ha informado de que una proteína codificada por la secuencia génica de CAPRIN-1 actualmente registrada en GenBank o similares no es una proteína de membrana celular (J Immunol. 172: 2389-2400 (2004)).

Además, basándose en el informe de J Biol Chem. 270: 20717-20723 (1995), de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, el documento US2008/0075722 el documento WO2005/100998 describen que CAPRIN-1 bajo el nombre de M11S1 puede ser una diana para terapia contra el cáncer como proteína de membrana celular (no mencionado en los ejemplos). Sin embargo, como se informó en J Immunol. 172: 2389-2400 (2004), se ha aceptado desde el momento de la presentación del documento US2008/0075722 y el documento WO2005/100998 hasta ahora que CAPRIN-1 no se expresa en superficies celulares. Es obvio que el contenido del documento US2008/0075722 y el documento WO2005/100998 basados solamente en la desinformación del hecho de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular no debe entenderse como sentido común técnico de los especialistas en la técnica. Además, nunca se ha informado de que CAPRIN-1 se exprese a niveles mayores en células cancerosas de mama o similares que en células normales.

El documento WO 2004/076682 describe que una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 está implicada en la supresión de apoptosis y un método para el diagnóstico de un tumor que incluye determinar el nivel de esa proteína como biomarcador en una muestra de paciente, siendo el nivel del biomarcador indicativo de la presencia de células tumorales.

El documento US 2008/107668 describe péptidos inmunogénicos derivados de proteínas expresadas en células cancerosas, incluyendo una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1, y composiciones relacionadas y métodos para el tratamiento y diagnóstico del cáncer.

El documento US 2003/190640 describe que una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 se expresa de forma diferencial en cáncer de próstata y métodos para diagnosticar y tratar el cáncer de próstata.

El documento US 2003/118599 describe la expresión de una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 en cáncer pulmonar y el uso de polipéptidos correspondientes en vacunas y métodos de diagnóstico.

El documento WO 2004/097051 describe que un gen para una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 se expresa de forma diferencial en células de médula ósea en pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (MDS) o leucemia mielógena aguda (AML) en comparación con seres humanos sin enfermedad y el uso de ese gen como marcador molecular para detectar la presencia o ausencia de AML o MDS.

El documento US 2007/154931 describe la expresión de un gen para una proteína que tiene una secuencia de CAPRIN-1 como marcador para leucemia mieloide crónica y métodos y sistemas informáticos para controlar el progreso de CML en un paciente basándose en mediciones de este marcador molecular.

El documento US 2006/019256 describe la expresión regulada de forma positiva de un gen para una proteína que tiene una secuencia de CAPRIN-1 en células madre de tumor sólido y su uso como marcador para el diagnóstico, caracterización, y tratamiento de células madre de tumor sólido.

El documento US 2006/069054 describe la expresión de una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 en cáncer de mama y el uso de polipéptidos correspondientes en terapia y métodos de diagnóstico.

El documento WO 02/092001 describe una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 como polipéptido tumoral de pulmón y composiciones relacionadas para su uso en el diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar.

El documento WO 2008/031041 describe métodos y composiciones para evaluar la expresión génica en muestras de melanoma, incluyendo la expresión de un gen para una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1.

El documento WO 2006/002378 describe la presencia de un gen para una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 en una región cromosómica que se amplifica en células cancerosas y el uso de genes y esta región cromosómica como dianas de fármacos.

5 El documento US 6.335.170 describe métodos para analizar células tumorales, particularmente células tumorales de vejiga, midiendo la expresión génica, incluyendo el gen para una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1, y métodos relacionados de diagnóstico y herramientas de pronóstico.

10 El documento WO 2005/007830 describe métodos y composiciones para el diagnóstico, clasificación, pronóstico y tratamiento de cáncer de próstata, basados en marcadores genómicos para metilación de ADN genómico y/o expresión génica, incluyendo silenciamiento transcripcional, y/o basados en marcadores proteicos, incluyendo una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1.

15 El documento US 2004/029114 describe la expresión regulada de forma positiva o negativa de una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 en cáncer de mama y métodos relacionados y composiciones que pueden usarse para el diagnóstico y el tratamiento de cáncer de mama.

20 El documento WO 01/72295 describe que una proteína que tiene una secuencia tipo CAPRIN-1 es una proteína tumoral de pulmón y composiciones farmacéuticas relacionadas para el diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar.

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

25 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un medio para detectar cáncer que sea útil para el diagnóstico del cáncer.

Medio para resolver el problema

30 Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han obtenido ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo existente en suero derivado de un organismo vivo que alberga cáncer por un método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de testículo canino y el suero de un perro que alberga cáncer, y de este modo han preparado proteínas CAPRIN caninas que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, y 14 basándose en el ADNc. Además, los presentes inventores han preparado proteínas CAPRIN-1 humanas que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N° 2 y 4 basadas en genes humanos homólogos a los genes obtenidos. Los presentes inventores han descubierto adicionalmente que: genes que codifican estas proteínas se expresan específicamente en testículos caninos y humanos y células cancerosas malignas (véase el Ejemplo 1 descrito posteriormente); polipéptidos recombinantes preparados basándose en las secuencias de aminoácidos de estas proteínas reaccionan específicamente solo con sueros de organismos vivos que albergan cáncer; y CAPRIN-1 puede detectarse específicamente a partir de un organismo vivo que alberga cáncer usando anticuerpos preparados usando los polipéptidos recombinantes. Por tanto, los presentes inventores han completado la presente invención.

45 Específicamente, la presente invención proporciona un método definido en las reivindicaciones para detectar cáncer que comprende medir la expresión de CAPRIN-1, que se realiza para muestras separadas de organismos vivos. Además, se describe un reactivo para detectar cáncer que comprende un anticuerpo que se induce *in vivo* contra CAPRIN-1 y un polipéptido que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo, y un reactivo para detectar cáncer que comprende un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y un reactivo para detectar cáncer que comprende un polinucleótido que hibrida específicamente con una secuencia parcial de 15 o más nucleótidos, preferiblemente de 20 a 25 o más nucleótidos, y más preferiblemente 30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEC ID N° 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, o similares en la lista de secuencias.

Ventaja de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo método para detectar un cáncer. Como se describe específicamente en los Ejemplos dados más adelante, un polipéptido recombinante preparado basándose en la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 (o también mencionada como Caprin-1) reacciona con un anticuerpo que existe específicamente en el suero de un paciente con cáncer. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el cáncer que existe en un organismo vivo puede detectarse midiendo el anticuerpo en una muestra por el método de la presente invención. Además (pero del alcance de las reivindicaciones), el cáncer que existe en un organismo vivo puede detectarse midiendo la propia CAPRIN-1. De acuerdo con el método de la presente invención, puede detectarse *in vivo* cáncer de pequeño tamaño invisible a simple vista o cáncer en una parte profunda. Por tanto, el método de la presente invención es útil para la detección temprana de cáncer en el momento de un examen de salud o similares. Además, puede detectarse cáncer recurrente de forma precoz mediante el uso del método de la

presente invención para el seguimiento de un paciente después de tratamiento del cáncer. Además, de acuerdo con el método de la presente invención, la extensión del cáncer también puede diagnosticarse, tal como aumento del tumor, infiltración al tejido periférico, y metástasis cancerosa a un ganglio linfático y un órgano distante. Además, el nivel sérico de anticuerpos es mayor en un paciente con cáncer altamente maligno que en un paciente con cáncer de baja malignidad. De acuerdo con el método de la presente invención, la malignidad del cáncer también puede diagnosticarse. Además, como se describe en los siguientes Ejemplos, el ARNm que codifica CAPRIN-1 se expresa específicamente a elevados niveles en testículos y células cancerosas. Por lo tanto, también pueden detectarse los cánceres (pero fuera del alcance de las reivindicaciones) midiendo el ARNm.

10 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de expresión del gen que codifica una proteína CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas de células tumorales. La Referencia N° 1 indica los patrones de expresión del gen que codifica la proteína CAPRIN-1. La Referencia N° 2 indica los patrones de expresión del gen de GAPDH.

15 La Fig. 2 muestra los resultados de detectar por tinción de Coomassie el polipéptido derivado de CAPRIN-1 canino que es un ejemplo de polipéptidos a usar en la presente invención, que se produjeron y purificaron usando *Escherichia coli* en los Ejemplos. La Referencia N° 3 indica la banda de un polipéptido derivado de CAPRIN-1 canino.

20 La Fig. 3 muestra algunos de los resultados de diagnóstico de cáncer para perros que albergan cáncer usando los polipéptidos derivados de CAPRIN-1 canino preparados en los Ejemplos.

La Fig. 4 muestra algunos de los resultados de diagnóstico de cáncer detallado para perros que albergan cáncer usando los polipéptidos derivados de CAPRIN-1 canino preparados en los Ejemplos.

25 Mejor modo de realizar la invención

De acuerdo con el método de la presente invención, la expresión de CAPRIN-1 se mide usando una muestra separada de un organismo vivo. Los ejemplos de un método para medir la expresión de CAPRIN-1 incluyen un método (1^{er} método de acuerdo con la invención) que implica inmunoensayo para un anticuerpo contra CAPRIN-1 contenido en una muestra, un método (2^o método fuera del alcance de las reivindicaciones) que implica inmunoensayo para la propia CAPRIN-1 contenida en una muestra, y un método (3^{er} método fuera del alcance de las reivindicaciones) que implica la medición de ARNm que codifica CAPRIN-1 contenida en una muestra. En el método de la presente invención, la expresión de CAPRIN-1 puede medirse como se expone en las reivindicaciones. En la presente invención, el término "medición" se refiere a cualquier tipo de detección, determinación cualitativa, determinación cuantitativa, y determinación semi-cuantitativa.

35 La secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 canina. CAPRIN-1 canina que tiene la secuencia de aminoácidos se identificó como un polipéptido que se une a un anticuerpo que existe específicamente en el suero derivado de perros que albergan cáncer por el método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de testículo canino y el suero de un perro que alberga cáncer (véase el Ejemplo 1). Específicamente, un anticuerpo contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 se induce específicamente *in vivo* en un perro que alberga cáncer. Por lo tanto, el cáncer canino puede detectarse midiendo el anticuerpo anterior contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 usando el 1^{er} método anterior (véanse los Ejemplos 3 y 4). El cáncer canino también puede detectarse midiendo la propia CAPRIN-1 como un antígeno mostrado en la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 usando el 2^o método anterior (véanse los Ejemplos 5 y 6). Además, el cáncer canino puede detectarse, como se describe en los siguientes Ejemplos, midiendo el ARNm que codifica CAPRIN-1 ya que el ARNm se expresa a niveles significativamente elevados en testículos y células cancerosas (véase el Ejemplo 1).

50 La expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos" como se usa en este documento se refiere a restos aminoacídicos que se alinean en el orden relevante. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 2" se refiere a un polipéptido que tiene 709 restos aminoacídicos, que constan de la secuencia de aminoácidos de Met Pro Ser Ala... (abreviado) Gln Gln Val Asn mostrada en la SEC ID N° 2. Además, por ejemplo, la expresión "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 2" también puede abreviarse como "el polipéptido de la SEC ID N° 2". Lo mismo se aplica a la expresión "que tiene una/la secuencia de nucleótidos". En este caso, la expresión "que tiene" puede sustituirse con la expresión "que consta de".

60 Además, el término "polipéptido" como se usa en este documento se refiere a una molécula que se forma mediante enlace peptídico de una pluralidad de aminoácidos. Ejemplos de dicha molécula incluyen no solamente moléculas polipeptídicas con una gran cantidad de aminoácidos constituyentes, sino también moléculas de bajo peso molecular (oligopéptidos) con pequeña cantidad de aminoácidos y proteínas de longitud completa. La presente invención abarca adicionalmente proteínas CAPRIN-1 de longitud completa que tienen cada una secuencia de aminoácidos mostrada en una ID de secuencia de numeración par entre las SEC ID N° 2-30.

65 En el método de la presente invención, no solamente CAPRIN-1 canina de las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14, sino también CAPRIN-1 de otros mamíferos (a partir de ahora en este documento, también pueden mencionarse como

"homólogo" para CAPRIN-1 canina. Cuando simplemente se menciona como "CAPRIN-1", CAPRIN-1 no solo de un perro sino también de otro mamífero también queda incluido en este documento) también se someten a medición. Como se describe específicamente en los siguientes Ejemplos, se expresa significativamente un ARNm que codifica CAPRIN-1 humana a un elevado nivel en testículo humano y células cancerosas, como en el caso de CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14. Sin embargo, no se detecta ningún anticuerpo contra CAPRIN-1 humana en un organismo humano sano. Además, no se detecta ningún anticuerpo contra CAPRIN-1 felina en un organismo sano de un gato, pero solamente se detecta en un gato que alberga cáncer. Por lo tanto, el cáncer de un mamífero diferente a un perro puede detectarse midiendo la expresión de CAPRIN-1 en el mamífero. Ejemplos de CAPRIN-1 de mamíferos diferentes a perros, que son objeto de medición en el método de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, CAPRIN-1 humana y CAPRIN-1 felina. Una secuencia de nucleótidos que codifica CAPRIN-1 humana y la secuencia de aminoácidos de la misma son como se muestran por separado en las SEC ID N° 1 y 3, y 2 y 4, respectivamente, en la lista de secuencias. La identidad de secuencia con CAPRIN-1 canina es del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y es del 98 % en términos de secuencia de aminoácidos. Incluso los perros y los seres humanos que son mamíferos genéticamente distantes comparten tanto como un 98 % de identidad de secuencia en términos de secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1. Por lo tanto, se cree que un perro y un mamífero diferente a un ser humano, es decir, CAPRIN-1 canina y homólogo de la misma, comparten identidad de secuencia tan elevada como de aproximadamente el 85 % o más. Por lo tanto, CAPRIN-1, cuya expresión se mide en el método de la presente invención, tiene preferiblemente un 85 % o más y más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 canina mostrada en las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14. Sin embargo, dichos ejemplos no están particularmente limitados a ellas.

En el 1^{er} método anterior, el anticuerpo previo que puede estar presente en una muestra puede medirse fácilmente por inmunoensayo usando una sustancia antigénica que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo. El propio inmunoensayo es un método convencional conocido como se describe específicamente a continuación. Como sustancia antigénica para el inmunoensayo, puede usarse CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 que causa la inducción del anticuerpo dentro de un organismo de un perro que alberga cáncer. Además, un anticuerpo tiene reactividad cruzada. Por tanto, incluso una molécula diferente a una sustancia antigénica que haya servido realmente como inmunógeno puede unirse a un anticuerpo inducido contra el inmunógeno mediante una reacción antígeno-anticuerpo, siempre que está presente una estructura análoga al epítipo del inmunógeno en la molécula. En particular, una proteína de un mamífero y homólogo de la misma de otro mamífero comparten elevada identidad de secuencia de aminoácidos y a menudo tienen estructuras epitópicas análogas entre sí. Como se describe específicamente en los siguientes Ejemplos, CAPRIN-1 canina de las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 experimenta una reacción antígeno-anticuerpo no solamente con un anticuerpo inducido contra CAPRIN-1 canina dentro de un organismo de un perro que alberga cáncer, sino también con un anticuerpo inducido contra CAPRIN-1 felina dentro de un organismo de un gato que alberga cáncer. Además, CAPRIN-1 humana experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo anterior inducido dentro de los organismos de perros que albergan cáncer o gatos que albergan cáncer. Por consiguiente, en el 1^{er} método de la presente invención, puede usarse CAPRIN-1 de cualquier mamífero como antígeno para inmunoensayo.

En general, cuando una sustancia antigénica es una proteína o similar, que tiene una estructura complicada y elevado peso molecular, están presentes una pluralidad de sitios que tienen diferentes estructuras en la molécula. Por lo tanto, se produce una pluralidad de tipos de anticuerpos capaces de reconocer y unirse a diferentes sitios de dichas sustancias antigénicas *in vivo*. Específicamente, un anticuerpo que se produce *in vivo* contra una sustancia antigénica tal como una proteína es un anticuerpo policlonal que es una mezcla de una pluralidad de tipos de anticuerpo. Un anticuerpo descubierto por los presentes inventores también es un anticuerpo policlonal. Está específicamente presente en suero derivado de un organismo vivo que alberga cáncer y específicamente se une a una proteína CAPRIN-1 recombinante mediante una reacción antígeno-anticuerpo. La expresión "anticuerpo policlonal" usada en la presente invención se refiere a un anticuerpo que existe en suero de un organismo vivo que contiene una sustancia antigénica en el mismo y se induce *in vivo* contra la sustancia antigénica.

En Ejemplos descritos posteriormente, se prepararon polipéptidos de la SEC ID N° 6 y la SEC ID N° 8 (CAPRIN-1 canina) y el polipéptido de la SEC ID N° 2 (CAPRIN-1 humana) como antígenos para inmunoensayo de anticuerpos específicos en los animales vivos que albergan cáncer. Después se confirmó la reactividad entre estos polipéptidos y el anticuerpo anterior en suero de un organismo vivo que alberga cáncer. Sin embargo, el anticuerpo anterior es un anticuerpo policlonal, de modo que se une de forma natural a un polipéptido que consta del homólogo de la SEC ID N° 6, 8, o 2. Incluso en el caso de un fragmento de dichos polipéptidos, puede unirse al anticuerpo anterior contenido en el suero de un organismo vivo que alberga cáncer, ya que el anticuerpo policlonal puede contener un anticuerpo capaz de reconocer la estructura del fragmento relevante. Es decir, un polipéptido (es decir, proteína CAPRIN-1 de longitud completa) del homólogo de la SEC ID N° 6, 8 o 2 o un fragmento del mismo puede usarse de forma similar para la medición del anticuerpo policlonal anterior contenido específicamente en suero de un organismo vivo que alberga cáncer y es útil para la detección del cáncer. Por lo tanto, ejemplos de un polipéptido a usar como antígeno para inmunoensayo en el 1^{er} método de la presente invención incluyen, no solamente un polipéptido que consta de la región de longitud completa de CAPRIN-1 (por ejemplo, SEC ID N° 6, 8, o 2), sino también un fragmento polipeptídico que consta de 7 aminoácidos continuos o más, preferiblemente 8 continuos o más, 9 o más, o 10 o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 y experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1 (a partir de ahora en este documento, puede mencionarse

convenientemente como "un polipéptido parcialmente reactivo"). Se sabe en la técnica que un polipéptido de aproximadamente 7 o más restos aminoacídicos ejerce antigenicidad. Sin embargo, si la cantidad de restos aminoacídicos que constituye un polipéptido es demasiado baja, dicho polipéptido con mucha probabilidad reacciona de forma cruzada con anticuerpos, que existen en la muestra, contra proteínas diferentes a CAPRIN-1. Por consiguiente, en aras de aumentar la precisión del inmunoensayo, la cantidad deseable de restos aminoacídicos de un fragmento polipeptídico puede ser preferiblemente de 30 o más o 50 o más, más preferiblemente de 100 o más o 150 o más, más preferiblemente de 300 o más, incluso más preferiblemente de 600 o más, y más preferiblemente de 1000 o más y de 1500 o más.

Ejemplos preferibles específicos de los polipéptidos a usar como antígenos son los polipéptidos de las SEC ID N° 2-30 con numeración par o fragmentos de los mismos.

Las secuencias de nucleótidos de polinucleótidos que codifican proteínas que constan de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 2-30 con numeración par (es decir, SEC ID N° 2, 4, 6...28, 30) se muestran en las SEC ID N° 1-29 con numeración impar (es decir, SEC ID N° 1, 3, 5...27, 29).

En general, es ampliamente conocido por los especialistas en la técnica referente a antígenos proteicos que incluso cuando se han sustituido, delecionado, añadido o insertado unos pocos restos aminoacídicos en la secuencia de aminoácidos de la proteína, la resultante puede retener antigenicidad casi equivalente a de la proteína original. Por lo tanto, un polipéptido: que tiene una secuencia que tiene una sustitución, una deleción, y/o una inserción de unos pocos (preferiblemente uno o varios) restos aminoacídicos con respecto a la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 y tiene un 80 % o más, un 85 % o más, preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más, y más preferiblemente un 98 % o más de identidad de secuencia con la secuencia original; y que se une específicamente a un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1 mediante una reacción antígeno-anticuerpo (a partir de ahora en este documento, puede mencionarse convenientemente como "polipéptido modificado específicamente reactivo") puede usarse para la detección del cáncer de un modo similar que para los polipéptidos anteriores. Preferiblemente, el polipéptido modificado específicamente reactivo tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una sustitución, una deleción, una adición, y/o una inserción de uno o varios restos aminoacídicos con respecto a la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1. El término "varios" como se usa en este documento se refiere a un número entero de 2-10, preferiblemente un número entero de 2-6, y más preferiblemente un número entero de 2-4.

La expresión "identidad de secuencia (de secuencias de aminoácidos)" como se usa en este documento se obtiene alineando dos secuencias de aminoácidos a comparar de modo que los restos aminoacídicos coincidan lo más posible, sustrayendo la cantidad de restos aminoacídicos que han coincidido del número total de restos aminoacídicos, y después expresando el resultado en forma porcentual. Sobre la alineación anterior, si fuera necesario, se insertan apropiadamente huecos en una de o ambas secuencias a comparar. Dicha alineación de secuencia puede realizarse usando un programa conocido tal como BLAST, FASTA, o CLUSTAL W (Karlín y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 2264-2268, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997).

Pueden agruparse veinte tipos de aminoácidos que constituyen las proteínas naturales en aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales de baja polaridad (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met, y Pro), aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales hidrófilas (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr, y Cys), aminoácidos ácidos (Asp y Glu), aminoácidos básicos (Arg, Lys, e His), y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp, e His) en que los miembros de cada grupo tienen propiedades análogas entre sí. Se sabe que la sustitución entre estos aminoácidos (es decir, sustitución conservativa) raramente altera las propiedades del polipéptido resultante. Por lo tanto, cuando se sustituyen restos aminoacídicos de CAPRIN-1, la sustitución se realiza entre miembros del mismo grupo de modo que la posibilidad de mantener la unión con el anticuerpo correspondiente llegue a ser mayor. Sin embargo, en la presente invención, la anterior variante puede implicar sustitución no conservativa, siempre que se confiera actividad inmunoinductora equivalente a o casi equivalente a la de una no variante.

Un polipéptido (a partir de ahora en este documento, puede mencionarse convenientemente como "polipéptido de adición específicamente reactivo") que contiene como secuencia parcial el polipéptido anterior a usar en la presente invención (es decir, preparado por adición de otro (poli) péptido a un extremo o ambos extremos de un polipéptido a usar en la presente invención) y que se une específicamente a un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1 mediante una reacción antígeno-anticuerpo también puede usarse para la detección del cáncer de un modo similar al de los polipéptidos anteriores.

Los polipéptidos anteriores a usar en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con un método de síntesis química tal como un método de Fmoc (método de fluorenilmetiloxycarbonilo) y un método de tBoc (método de t-butiloxi-carbonilo) (Ed., The Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN CO., LTD (Japón), 1981). Además, los polipéptidos también pueden sintetizarse mediante un método convencional usando diversos sintetizadores peptídicos disponibles en el mercado. Como alternativa, los polipéptidos pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas de ingeniería genética (Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short

Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons, y similares). Por ejemplo, para ARN extraído de un tejido que expresa un gen que codifica CAPRIN-1 humana de la SEC ID N° 2 o un homólogo de la misma, se prepara el ADNc del gen por RT-PCR. Se incorpora la secuencia completa o una secuencia parcial deseada del ADNc en un vector de expresión y después el vector se introduce en células hospedadoras, de modo que puede obtenerse un polipéptido de interés. Las secuencias de nucleótidos de ADNc que codifican CAPRIN-1 canina de las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, y 14 se muestran en las SEC ID N° 5, 7, 9, 11, y 13, respectivamente. Los factores homólogos humanos de los mismos; es decir, las secuencias de nucleótidos de ADNc que codifican CAPRIN-1 humana de las SEC ID N° 2 y 4 se muestran en las SEC ID N° 1 y 3, respectivamente. Por tanto, los cebadores a usar para RT-PCR pueden diseñarse fácilmente en referencia a estas secuencias de nucleótidos. Además, como se describe posteriormente, puede amplificarse un gen que codifica CAPRIN-1 de un mamífero no humano usando cebadores diseñados en referencia a las secuencias de nucleótidos de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar. Por ejemplo, el ADNc que codifica CAPRIN-1 felina puede prepararse fácilmente por técnicas similares a las técnicas anteriores. La extracción de ARN, RT-PCR, incorporación de ADNc en un vector, e introducción de un vector en células hospedadoras puede realizarse por métodos conocidos como se describe a continuación, por ejemplo. Además, los vectores y células hospedadoras a usar en este documento también son conocidos y diversos vectores y células hospedadoras están disponibles en el mercado.

Las células hospedadoras anteriores pueden ser cualquier célula, siempre que puedan expresar los polipéptidos anteriores. Ejemplos de células hospedadoras procariontas incluyen *Escherichia coli* y similares. Ejemplos de células hospedadoras eucariotas incluyen células de mamífero cultivadas tales como células renales de mono (COS1), células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293), y la línea celular de piel embrionaria de ratón (NIH3T3), levaduras de gemación, levaduras de fisión, células de gusanos de seda, y ovocitos de *Xenopus*.

Cuando se usan células procariontas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión que tiene un origen de replicación en células procariontas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrófico y similares. Como vectores de expresión para *Escherichia coli*, pueden ejemplificarse vectores pUC, pBluescriptII, sistemas de expresión pET, sistema de expresión pGEX y similares. Un ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión, se transforman las células hospedadoras procariontas con el vector, y después el transformante obtenido de este modo se cultiva, de modo que el polipéptido codificado por el ADN pueda expresarse en las células hospedadoras procariontas. En este momento, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína. Un ADN que codifica el polipéptido anterior puede obtenerse preparando un ADNc por RT-PCR como se ha descrito anteriormente, por ejemplo. Además, dicho ADN que codifica el polipéptido anterior también puede sintetizarse por un método convencional usando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado como se describe a continuación. Las secuencias de nucleótidos de ADNc de los genes que codifican CAPRIN-1 de las SEC ID N° 2 y 4 se muestran en las SEC ID N° 1 y 3, respectivamente, en la lista de secuencias.

Cuando se usan células eucariotas como células hospedadoras, se usan vectores de expresión para células eucariotas que tienen un promotor, una región de corte y ajuste, un sitio adicional de poli(A) y similares. Ejemplos de dichos vectores de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. De forma similar a lo anterior, un ADN que codifica un polipéptido a usar en la presente invención se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras eucariotas se transforman con el vector, y después el transformante obtenido de este modo se cultiva, de modo que el polipéptido codificado por el ADN anterior pueda expresarse en células hospedadoras eucariotas. Cuando se usa pIND/5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similares como vector de expresión, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión con diversas marcas, tales como una marca His (por ejemplo, (His)6 a (His)10), una marca FLAG, una marca myc, una marca HA, y GFP.

Para la introducción de un vector de expresión en una célula hospedadora, pueden emplearse métodos conocidos tales como electroporación, un método con fosfato cálcico, un método de liposoma, un método con DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección, y unión con un péptido permeable a membrana celular.

El aislamiento y purificación de un polipéptido de interés a partir de células hospedadoras puede realizarse usando técnicas conocidas de aislamiento en combinación. Ejemplos de dichas técnicas conocidas incluyen tratamiento usando un agente desnaturante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, desalación, fraccionamiento con disolvente y precipitación, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, enfoque isoelectrico, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía en fase inversa.

Los polipéptidos obtenidos por los métodos anteriores incluyen polipéptidos en forma de proteínas de fusión con cualquier otra proteína. Un ejemplo de dicha proteína de fusión incluye una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST), una marca His, o similares. Los polipéptidos en forma de dichas proteínas de fusión también son ejemplos de los polipéptidos de adición específicamente reactivos descritos anteriormente y pueden usarse para el primer método de detección de la presente invención. Además, un polipéptido expresado en células transformadas

puede someterse a diversos tipos de modificación dentro de las células después de su traducción. Dicho polipéptido que se modifica después de la traducción puede usarse en el primer método de detección de la presente invención, siempre que sea capaz de unirse a un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1. Ejemplos de dichas modificaciones post-traduccionales incluyen la eliminación de la metionina N-terminal, acetilación N-terminal, glucosilación, proteólisis limitada por proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación, y fosforilación.

Un anticuerpo en una muestra puede medirse fácilmente por inmunoensayo usando el polipéptido anterior como antígeno. El propio inmunoensayo es conocido en la técnica. El inmunoensayo se clasifica en un método tipo sándwich, un método de competición, un método de aglutinación, un método de transferencia de Western y similares basándose en los tipos de reacción. Además, el inmunoensayo se clasifica basándose en los marcadores en radioinmunoensayo, inmunoensayo de fluorescencia, inmunoensayo enzimático, e inmunoensayo con biotina, por ejemplo. El inmunoensayo del anticuerpo anterior puede realizarse usando cualquiera de estos métodos. El ELISA tipo sándwich o el método de aglutinación son preferiblemente aplicables como técnica de inmunoensayo para el anticuerpo anterior en el método de la presente invención, ya que los procedimientos de estos métodos son convenientes y no requieren aparatos caros y similares. Pero las técnicas no están limitadas a ellos. Cuando se usa una enzima como marcador para un anticuerpo, dicha enzima no está particularmente limitada, siempre que satisfaga condiciones tales que: el número de intercambio sea elevado; permanezca estable incluso si se une a un anticuerpo, cause específicamente el desarrollo del color del sustrato y similares. Ejemplos de enzimas que pueden usarse para inmunoensayo enzimático general incluyen peroxidasa, β -galactosidasa, fosfatasa alcalina, glucosa oxidasa, acetilcolina esterasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y ácido málico deshidrogenasa. Además, pueden usarse sustancias inhibitorias de enzimas, coenzimas y similares. La unión de estas enzimas con anticuerpos puede realizarse por métodos conocidos usando un agente de reticulación tal como un compuesto de maleimida. Como sustrato, puede usarse una sustancia conocida dependiendo del tipo de enzima a usar. Por ejemplo, cuando se usa peroxidasa como enzima, puede usarse 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina. También cuando se usa fosfatasa alcalina como enzima, puede usarse paranitrofenol o similares. Como radioisótopo, puede usarse un radioisótopo que se usa generalmente para radioinmunoensayo, tal como ^{125}I y ^3H . Como colorante fluorescente, puede usarse un colorante fluorescente que se use para técnicas generales de anticuerpos fluorescentes, tal como isotiocianato fluorescente (FITC) y tetrametilrodamina isotiocianato (TRITC).

No existe necesidad de explicar las técnicas anteriores de inmunoensayo en la descripción, ya que son bien conocidas. Sin embargo, cuando se describen brevemente estas técnicas de inmunoensayo, el método tipo sándwich implica inmovilizar el polipéptido anterior a usar como antígeno en una fase sólida, hacerlo reaccionar con una muestra tal como suero, lavarlo, hacerlo reaccionar con un anticuerpo secundario apropiado, lavarlo, y después medir el anticuerpo secundario unido a la fase sólida, por ejemplo. Un anticuerpo secundario no unido puede eliminarse fácilmente por inmovilización de un polipéptido antigénico a una fase sólida. Por tanto, esto es preferible como realización del método para detectar el cáncer de la presente invención. Como anticuerpo secundario, puede usarse un anticuerpo anti-IgG canina si una muestra se obtiene de un perro. Un anticuerpo secundario se marca por anticipado con una sustancia de marcaje ejemplificada anteriormente, de modo pueda medirse el anticuerpo secundario que se une a una fase sólida. La cantidad medida de este modo del anticuerpo secundario corresponde a la cantidad del anticuerpo anterior en la muestra de suero. Cuando se usa una enzima como sustancia de marcaje, la cantidad del anticuerpo puede medirse añadiendo un sustrato que se digiere para desarrollar color por acción enzimática y después midiendo ópticamente la cantidad de sustrato degradado. Cuando se usa un radioisótopo como sustancia de marcaje, la cantidad de radiación del radioisótopo puede medirse usando un contador de centelleo o similar.

En el 2º método de la presente descripción, se mide CAPRIN-1 que puede estar contenida en una muestra de un organismo vivo. Como se ha descrito anteriormente, entre los pacientes con cáncer, la cantidad de un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 de un perro, un ser humano, o similar es significativamente elevada. Esto indica que la cantidad de CAPRIN-1 acumulada como antígeno es significativamente elevada en células cancerosas. El cáncer también puede detectarse midiendo directamente CAPRIN-1, como se ejemplifica específicamente en los siguientes ejemplos. Por lo tanto, el cáncer puede detectarse *in vivo* midiendo la propia CAPRIN-1 de forma similar al 1º método anterior.

Un polipéptido en una muestra puede medirse fácilmente por técnicas bien conocidas de inmunoensayo. Específicamente, por ejemplo, se prepara un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1, se realiza inmunoensayo usando el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno del mismo, y después puede medirse CAPRIN-1 que puede estar presente en la muestra. Como se ha descrito anteriormente, un anticuerpo tiene reactividad cruzada. Por tanto, por ejemplo, a través del uso de un anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, puede medirse no solamente CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, sino también su homólogo en otros mamíferos (por ejemplo, CAPRIN-1 humana de la SEC ID N° 2 o 4 y CAPRIN-1 felina). Una técnica de inmunoensayo en sí misma es una técnica convencional conocida como se ha descrito anteriormente.

Este examen reveló que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular que se expresa sobre las superficies de células cancerosas. Un organismo vivo con cáncer contiene muchos tipos de proteasas. Específicamente, en un

organismo vivo con cáncer, se separa una parte expresada de forma extracelular de la secuencia de CAPRIN-1 de las células cancerosas por degradación, de modo que dicha parte existe a un nivel mayor que una parte expresada de forma intracelular de la secuencia de CAPRIN-1. Por lo tanto, cuando se usa un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo a usar en esta medición, que se une a la superficie de la célula cancerosa, CAPRIN-1 puede detectarse a niveles mayores y puede diagnosticarse el cáncer con mayor sensibilidad. Por lo tanto, se usan preferiblemente los anticuerpos que se unen a una parte de la proteína CAPRIN-1 que existe sobre las superficies de células cancerosas. Un ejemplo de un péptido parcial de la proteína CAPRIN-1 que existe sobre las superficies de células cancerosas, es un polipéptido que comprende una secuencia de 7 restos aminoacídicos continuos o más dentro de la región de los restos aminoacídicos N° (aa) 50-98 o los restos aminoacídicos N° (aa) 233-305 en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 2-30 con numeración par en la lista de secuencia excluyendo la SEC ID N° 6 y la SEC ID N° 18. Un ejemplo específico de las mismas es la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 43 o la SEC ID N° 61 (en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 61, se prefiere una región de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 62 o SEC ID N° 63) o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos relevante. Ejemplos de un anticuerpo a usar incluyen todos los anticuerpos que se unen a estos péptidos. Ejemplos específicos del anticuerpo incluyen un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la SEC ID N° 43, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44 y 45, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44 y 46, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44 y 47, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44 y 48, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 49 y 50, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 51 y 52, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 53 y 54, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 55 y 56, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 57 y 58, o un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 59 y 60.

La expresión "fragmento de unión a antígeno" como se usa en este documento se refiere a un fragmento de anticuerpo capaz de unirse a un antígeno tal como un fragmento Fab y un fragmento F(ab')₂ contenido en la molécula de anticuerpo. Un anticuerpo a usar en este documento puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal. Para inmunoensayo y similares, es preferible un anticuerpo monoclonal con elevada reproducibilidad. Un método para preparar un anticuerpo policlonal y un anticuerpo monoclonal usando un polipéptido como inmunógeno es conocido y puede realizarse fácilmente por un método convencional. Por ejemplo, CAPRIN-1 se une a una proteína vehículo tal como hemocianina de lapa californiana (KLH), caseína, o albumina sérica y después se inmuniza un animal con el resultante como inmunógeno junto con un adyuvante, y de este modo puede inducirse un anticuerpo contra CAPRIN-1. Las células que producen anticuerpos tales como esplenocitos o linfocitos recogidos del animal inmunizado se fusionan con células de mieloma para preparar hibridomas, y después se seleccionan los hibridomas que producen un anticuerpo que se une a CAPRIN-1 y después se cultivan, de modo que pueda obtenerse un anticuerpo monoclonal, cuyo antígeno correspondiente sea CAPRIN-1, del sobrenadante cultivado. El método anterior es un método convencional conocido.

En el 3^{er} método de la presente descripción, se mide al ARNm que codifica CAPRIN-1 que puede estar contenido en una muestra obtenida de un organismo vivo. Como se describe específicamente en los siguientes ejemplos, el ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de las SEC ID N° 6, 8, 10, 12, o 14 o CAPRIN-1 humana de las SEC ID N° 2 o 4 se expresa a un nivel significativamente elevado en células cancerosas. Por lo tanto, el cáncer puede detectarse *in vivo* midiendo dicho ARNm en una muestra.

El ARNm en una muestra puede determinarse cuantitativamente por un método convencional tal como detección a tiempo real por RT-PCR usando el ARNm como molde, por ejemplo. Dicho ARNm puede determinarse generalmente de forma cuantitativa basándose en intensidad de tinción o similares en transferencia de Northern que es un método convencional. Las secuencias de ADNc que codifican polipéptidos CAPRIN-1 de las SEC ID N° 2-30 con numeración par se muestran en las SEC ID N° 1-29 con numeración impar, respectivamente. Por tanto, basándose en estas secuencias, se prepara un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar (a partir de ahora en este documento, mencionado como "polinucleótido para detección del cáncer") y después puede medirse la cantidad del ARNm en una muestra usando el polinucleótido como sonda o un cebador para un método de amplificación de ácido nucleico. Como se describe posteriormente, si es un polinucleótido que hibride específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar, también puede determinarse un ARNm que codifica CAPRIN-1 en mamíferos diferentes de perros y seres humanos. Además, un polinucleótido puede ser ARN o ADN.

65

La expresión "que hibrida específicamente con" como se usa en este documento se refiere a que en condiciones generales de hibridación, un sujeto hibrida con solamente una región parcial diana, pero no hibrida sustancialmente con las otras regiones.

5 La expresión "(en) condiciones generales de hibridación" como se usa en este documento se refiere a condiciones empleadas para hibridar en PCR general o detección usando una sonda. Por ejemplo, en el caso de PCR usando polimerasa Taq, la expresión se refiere a condiciones en las que se realiza una reacción a una temperatura de hibridación apropiada que varía de aproximadamente 54 °C a 60 °C usando un tampón general tal como KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM (pH 8,3-9,0), y MgCl₂ 1,5 mM. Además, en el caso de hibridación de Northern, por ejemplo, la
 10 expresión se refiere a condiciones en las cuales se realiza una reacción usando una solución de hibridación general tal como SSPE 5 x, formamida al 50 %, solución de Denhardt 5 x, y SDS al 0,1 %-SDS al 0,5 %, o SSC 0,1-5 x y SDS al 0,1-0,5 % a una temperatura de hibridación apropiada que varía de aproximadamente 42°C a 65°C. Además, después de la hibridación, se realiza lavado con SSC 0,1-0,2 x y SDS al 0.1 %, por ejemplo. Sin embargo, las temperaturas apropiadas de atemperación o las temperaturas de hibridación no están limitadas a los ejemplos
 15 anteriores, y se determinan basándose en el valor de T_m para un polinucleótido para la detección del cáncer, que se usa como cebador o sonda, y la norma empírica de los experimentadores. Los especialistas en la técnica pueden determinar fácilmente dicho intervalo de temperatura.

La expresión "no hibrida sustancialmente con" como se usa en este documento se refiere a que un sujeto realmente
 20 no hibrida con una región parcial diana o un sujeto hibrida con una región parcial diana en una cantidad significativamente baja; es decir, en una cantidad relativamente pequeña casi indetectable, incluso cuando hibrida con la región parcial diana. Un ejemplo de un polinucleótido que hibrida específicamente en dichas condiciones es un polinucleótido que tiene una identidad de secuencia a un nivel o más con la secuencia de nucleótidos de una
 25 región parcial diana. Un ejemplo específico de dicho polinucleótido tiene un 70 % o más, preferiblemente un 80 % o más, 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 93 % o más, más preferiblemente un 95 % o más, y aún más preferiblemente un 98 % o más de identidad de secuencia. Más preferiblemente, el polinucleótido tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a la secuencia de nucleótidos de una región parcial diana. La identidad de secuencia se define del mismo modo que para la identidad de secuencia de la secuencia de aminoácidos anterior. Incluso si un extremo de un polinucleótido para la detección del cáncer contiene una región
 30 que no hibrida con un sujeto, en el caso de una sonda, puede usarse para detección siempre que la región de hibridación ocupe como mucho aproximadamente la mitad o más de la sonda completa. Además, en el caso de un cebador, puede usarse para la detección siempre que la región de hibridación ocupe como mucho aproximadamente una mitad o más del cebador completo y esté localizado en el lado 3' terminal, ya que la reacción normal de hibridación y extensión puede tener lugar. Como se ha descrito anteriormente, cuando un extremo de un
 35 polinucleótido para la detección del cáncer contiene una región que no hibrida, la identidad de secuencia con una secuencia de nucleótidos diana se calcula centrándose solamente en una región de hibridación sin tener en consideración la región que no hibrida.

La expresión "secuencia parcial" en la presente invención se refiere a una secuencia parcial en las secuencias de
 40 nucleótidos mostradas en las SEC ID N° 1-29 con numeración impar, específicamente la secuencia parcial que tiene una secuencia de 15 nucleótidos continuos o más, preferiblemente 18 nucleótidos continuos o más, más preferiblemente 20 nucleótidos continuos o más o 25 nucleótidos continuos o más, y más preferiblemente 30, 40, '0 50 nucleótidos continuos o más. La expresión "la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEC ID N° 5" como se usa en este documento se refiere a, además de la secuencia de nucleótidos realmente mostrada en la SEC ID N° 5,
 45 una secuencia complementaria a la secuencia. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEC ID N° 5" se refiere a un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de nucleótidos realmente mostrada en la SEC ID N° 5, un polinucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a la mostrada en la SEC ID N° 5, y un polinucleótido bicatenario que comprende los mismos. Cuando se prepara un polinucleótido que codifica un polipéptido a usar en la presente
 50 invención, se selecciona apropiadamente una secuencia cualquiera de nucleótidos y esta selección puede realizarse fácilmente por los especialistas en la técnica.

La cantidad de nucleótidos en un polinucleótido para la detección del cáncer es de preferiblemente 18 nucleótidos o
 55 más en aras de asegurar la especificidad. Cuando se usa como sonda, el tamaño del polinucleótido es preferiblemente de 18 nucleótidos o más, es más preferiblemente de 20 nucleótidos o más y la longitud completa o menos de la región codificante. Cuando se usa como cebador, el tamaño del polinucleótido es preferiblemente de 18 nucleótidos o más y 50 nucleótidos o menos. Un ejemplo preferido del polinucleótido para la detección del cáncer es un polinucleótido que comprende 18 nucleótidos continuos o más en una secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar.

60 Es obvio para los especialistas en la técnica a los que se refiere esta descripción que: un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la SEC ID N° 5, 7, 9, 11, o 13 se usa para la medición de la cantidad de ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, 8, 10, 12 o 14, respectivamente; y un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la SEC ID N° 1 o 3 se usa para la medición de la cantidad de
 65 ARNm que codifica CAPRIN-1 humana de la SEC ID N° 2 o 4, respectivamente. Sin embargo, una proteína de un mamífero y un homólogo de la misma de otro mamífero generalmente comparten elevada identidad de secuencia

incluso a nivel de secuencia de nucleótidos. Por tanto, la identidad de secuencia entre las secuencias de las SEC ID N° 1-13 con numeración impar también es tan elevada como del 94 % al 100 %. Por consiguiente, un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la secuencia de la SEC ID N° 5 también hibrida específicamente con una región parcial correspondiente a la región parcial relevante de cualquiera de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar.

Realmente como se describe en los siguientes Ejemplos, un par de cebadores que tiene las secuencias de nucleótidos mostradas en las SEC ID N° 33 y 34, respectivamente, hibrida específicamente tanto con una región parcial de cualquiera de las secuencias de las SEC ID N° 1-29 con numeración impar como con una región parcial de la secuencia de la SEC ID N° 5, de modo que puede medirse tanto el ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6 como el ARNm que codifica un homólogo de la misma, por ejemplo. Por consiguiente, por ejemplo, con el uso de un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la secuencia de la SEC ID N° 5, no solamente puede medirse el ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 6, sino también el ARNm que codifica CAPRIN-1 humana de la SEC ID N° 2 o 4. Así mismo, también puede medirse un ARNm que codifica CAPRIN-1 de otro mamífero tal como un gato. Cuando se diseña un polinucleótido para la detección del cáncer, es deseable seleccionar regiones parciales que tengan una identidad de secuencia específicamente elevada entre los números de identidad de secuencia (SEC ID N° 1-29 con numeración impar) (preferiblemente, las secuencias de nucleótidos son las mismas). Si está presente una región parcial que tiene identidad de secuencia particularmente elevada entre un perro y un ser humano, se espera que una región que tenga una identidad de secuencia muy elevada con la región esté presente en un gen homólogo de otra especie animal. A través de la selección de dichas regiones parciales, puede aumentarse la precisión para la medición del ARNm que codifica CAPRIN-1 de una especie animal diferente a perros y seres humanos.

Un método en sí mismo para medir un ácido nucleico de ensayo usando un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial del ácido nucleico de ensayo como cebador o sonda para un método de amplificación de ácido nucleico tal como PCR es bien conocido. Ejemplos de dicho método incluyen, además de RT-PCR que se describe específicamente en los siguientes ejemplos, transferencia de Northern e hibridación in situ. Cuando se mide la cantidad de ARNm, pueden emplearse todos estos métodos conocidos de medición.

Un método de amplificación de ácido nucleico en sí mismo tal como PCR es bien conocido en la técnica y por tanto están disponibles en el mercado kits de reactivos y aparatos para los mismos, de modo que el método pueda realizarse fácilmente. Específicamente, por ejemplo, las etapas de desnaturalización, hibridación, y extensión se realizan cada una usando un ácido nucleico de ensayo (por ejemplo, el ADNc de un gen que codifica una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de las SEC ID N° 2-30 con numeración par) como molde y un par de polinucleótidos (cebadores) para la detección del cáncer en un tampón conocido en presencia de ADN polimerasa termoestable tal como polimerasa Taq o polimerasa Pfu y dNTP (aquí, N = A, T, C, o G) variando la temperatura de la solución de reacción. En general, la etapa de desnaturalización se realiza a 90 °C-95 °C, la etapa de hibridación se realiza a o cerca de la T_m del molde y los cebadores (preferiblemente en ±4 °C), y la etapa de extensión se realiza a 72 °C que es una temperatura óptima para la ADN polimerasa termoestable tal como polimerasa Taq o polimerasa Pfu o una temperatura cercana a la temperatura óptima. Cada etapa se realiza durante aproximadamente 30 segundos a 2 minutos, según se selecciona apropiadamente. Este ciclo de calentamiento se repite aproximadamente 25 a 40 veces, por ejemplo, de modo que se amplifique la región de ácido nucleico molde flanqueada por un par de cebadores. Un método de amplificación de ácido nucleico no se limita a PCR y puede emplearse en este documento cualquier otro método de amplificación de ácido nucleico conocido en la técnica. Como se ha descrito anteriormente, cuando se realiza un método de amplificación de ácido nucleico usando un par de polinucleótidos de detección del cáncer como cebadores y un ácido nucleico de ensayo como molde, se amplifica el ácido nucleico de ensayo. Sin embargo, si no hay ácido nucleico de ensayo contenido en una muestra, la amplificación no tiene lugar. Por tanto, a través de la detección de los productos de amplificación, puede confirmarse la presencia o ausencia del ácido nucleico de ensayo en una muestra. Puede detectarse un producto de amplificación por un método que implica someter una solución de reacción después de amplificación a electroforesis, y después tñendo la banda con bromuro de etidio o similares o un método que implica inmovilizar un producto de amplificación después de dicha electroforesis en una fase sólida tal como una membrana de nylon, realizando hibridación con una sonda de marcaje que hibrida específicamente con un ácido nucleico de ensayo, lavando, y después detectando el marcador. Además, se realiza concretamente PCR de detección a tiempo real usando un colorante fluorescente inactivador y un colorante fluorescente indicador, y de este modo puede determinarse cuantitativamente la cantidad de un ácido nucleico de ensayo en una muestra. Como están disponibles en el mercado kits para PCR de detección a tiempo real, la PCR de detección a tiempo real puede realizarse fácilmente. Además, también es posible la determinación semi-cuantitativa de un ácido nucleico de ensayo basándose en la intensidad de la banda de electroforesis. Un ácido nucleico de ensayo puede ser ARNm o ADNc resultante de ARNm mediante transcripción inversa. Cuando se amplifica ARNm como ácido nucleico de ensayo, también puede emplearse un método NASBA (método 3SR o método TMA) usando el par de cebadores anterior. El método NASBA en sí mismo es bien conocido y están disponibles en el mercado kits para el método, de modo que el método puede realizarse fácilmente usando el par de cebadores anterior.

Como sonda, puede usarse una sonda marcada que se prepara marcando un polinucleótido para la detección del cáncer con un marcador fluorescente, un radiomarcador, un marcador de biotina, o similares. Un método para el

marcaje de polinucleótidos en sí mismo es bien conocido. La presencia o ausencia de un ácido nucleico de ensayo en una muestra puede examinarse inmovilizando un ácido nucleico de ensayo o un producto de amplificación del mismo, realizando hibridación con una sonda marcada, lavando, y después midiendo el marcador unido a la fase sólida. Como alternativa, se inmoviliza un polinucleótido para la detección del cáncer, se hibrida un ácido nucleico de ensayo al mismo, y después puede detectarse el ácido nucleico de ensayo unido a la fase sólida usando la sonda marcada o similares. En dicho caso, un polinucleótido para la detección del cáncer unido a una fase sólida también se menciona como sonda. También se conoce en la técnica un método para medir un ácido nucleico de ensayo usando una sonda polinucleotídica. El método puede realizarse causando que, en un tampón, una sonda polinucleotídica entre en contacto con un ácido nucleico de ensayo a T_m o cerca de T_m (preferiblemente, en ± 4 °C) para la hibridación, lavando, y después midiendo la sonda marcada que ha hibridado o el ácido nucleico molde unido a la sonda en fase sólida. Ejemplos de dicho método incluyen métodos bien conocidos tales como transferencia de Northern, hibridación *in situ*, y métodos de transferencia de Southern. Cualquier método bien conocido es aplicable.

Se determina por el método de detección de la presente invención si un sujeto animal tiene cáncer o no basándose en el nivel de expresión de CAPRIN-1 medido como se ha descrito anteriormente. El cáncer puede detectarse solamente midiendo la expresión de CAPRIN-1 en un sujeto animal. Sin embargo, es preferible en aras de potenciación de la precisión de detección examinar los niveles de expresión (nivel de anticuerpos), de CAPRIN-1 en una o una pluralidad de muestras de sujetos sanos para obtener un valor patrón de sujetos sanos y entonces comparar el valor medido de un sujeto animal con el valor patrón obtenido de sujetos sanos. Para potenciar adicionalmente la precisión de detección, se examinan los niveles de expresión de CAPRIN-1 para muestras obtenidas de muchos pacientes que se ha descubierto que tienen cáncer para obtener un valor patrón de pacientes con cáncer y entonces el valor medido de un sujeto animal puede compararse tanto con el valor patrón de sujetos sanos como con el valor patrón de pacientes con cáncer. Los valores patrón anteriores pueden determinarse cuantificando el nivel de expresión de CAPRIN-1 en cada muestra y después calculando el calor medio de los mismos, por ejemplo. Un valor patrón de sujetos sanos y el mismo de pacientes con cáncer pueden determinarse por anticipado examinando los niveles de expresión de CAPRIN-1 en muchos sujetos sanos y pacientes con cáncer. Por lo tanto, cuando se realiza la comparación con un valor patrón en el método de la presente invención, puede usarse un valor patrón determinado por anticipado.

En el método de detección de la presente invención, puede usarse en combinación el diagnóstico basado en otros antígenos de cáncer o marcadores de cáncer. Por consiguiente, puede aumentarse adicionalmente la precisión de la detección del cáncer. Por ejemplo, cuando se mide un anticuerpo que existe específicamente en pacientes con cáncer por el método de la presente invención, puede usarse otro polipéptido que se expresa a menudo en un tejido canceroso en combinación con un antígeno de un modo similar al de los polipéptidos anteriores. Además, el método de la presente invención y el diagnóstico usando un marcador de cáncer previamente conocido pueden realizarse en combinación.

El cáncer puede detectar *in vivo* de acuerdo con el método de detección de la presente invención. Particularmente, como se describe en los siguientes Ejemplos, incluso un tumor de pequeño tamaño, que es invisible a simple vista, o un tumor en una parte profunda *in vivo* pueden detectarse de acuerdo con el método de la presente invención. Por tanto, el método de la presente invención es útil para una detección precoz del cáncer. Además, a través de la aplicación del método de detección de la presente invención para un paciente durante el seguimiento después de tratamiento contra el cáncer, puede detectarse cáncer de forma precoz si ha tenido lugar una recidiva del cáncer.

Además, en un organismo vivo que alberga cáncer, como aumenta la cantidad de células cancerosas que expresan CAPRIN-1 medido en la presente invención, aumentan las cantidades de la proteína y su ARNm acumulado en el organismo vivo y aumenta la cantidad de producción del anticuerpo contra CAPRIN-1 en suero. Por lo pronto, como la cantidad de células cancerosas disminuye, las cantidades de la proteína y su ARNm acumulado *in vivo* disminuyen y la cantidad del anticuerpo contra CAPRIN-1 en suero disminuye. Por lo tanto, cuando el nivel de expresión de CAPRIN-1 es mayor que el de un control, puede determinarse que está sucediendo un aumento de tumor o una metástasis cancerosa; es decir, la extensión del cáncer está avanzada. Realmente, como se describe específicamente en los siguientes ejemplos, se observó un aumento en el nivel sérico anterior de anticuerpos en un organismo vivo que alberga cáncer en asociación con progresión del cáncer (maligno) tal como aumento del tumor y metástasis. Como se ha descrito anteriormente, la extensión del cáncer también puede detectarse por el método de la presente invención.

Además, como se describe en los siguientes Ejemplos, entre tumores del mismo tipo, los niveles de anticuerpo anteriores en tumores de tipo maligno eran significativamente mayores que aquellos en tumores de tipo benigno. Por consiguiente, cuando el nivel de expresión de CAPRIN-1 es elevado, puede determinarse que la malignidad del cáncer es superior. Específicamente, la malignidad del cáncer también puede detectarse por el método de la presente invención.

El cáncer a someter al método para detectar cáncer de la presente invención es cáncer que expresa CAPRIN-1. Ejemplos de dicho cáncer incluyen, aunque sin limitación, tumor cerebral, carcinoma de células escamosas de la cabeza, cuello, pulmón, útero o esófago, melanoma, adenocarcinoma del pulmón o útero, cáncer renal, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival tipo acantoma, tumor de la cavidad

oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer de intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa, y feocromocitoma. Además, un organismo vivo a someter al método de la presente invención es un mamífero y es preferiblemente un ser humano, un perro, o un gato.

Ejemplos de una muestra a someter al método de la presente invención incluyen fluidos corporales tales como sangre, suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico, y efusión pleural, tejidos, y células. En particular, en el 1^{er} método y el 2^o método anteriores, pueden usarse preferiblemente suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico, y efusión pleural y en el 3^{er} método anterior para la medición del ARN, son preferibles muestras tisulares y muestras celulares.

Los polipéptidos anteriores a usar como antígenos para inmunoensayo en el 1^{er} método (es decir, CAPRIN-1 canina de la SEC ID N° 2 y un homólogo de la misma, un polipéptido parcial específicamente reactivo, un polipéptido modificado específicamente reactivo, y un polipéptido de adición específicamente reactivo) pueden proporcionarse como reactivos para la detección del cáncer. El reactivo pueden constar de solamente el polipéptido anterior o puede contener diversos aditivos o similares, por ejemplo, útiles para la estabilización del polipéptido. Además, el reactivo puede proporcionarse en una forma inmovilizada en una fase sólida tal como una placa o una membrana. Ejemplos preferibles del polipéptido son los descritos anteriormente.

Un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se usa para inmunoensayo de CAPRIN-1 en sí mismo en el 2^o método, también puede proporcionarse como reactivo para detección del cáncer. El reactivo para la detección del cáncer en este caso también puede constar de solamente el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede contener diversos aditivos o similares útiles para la estabilización y similares del anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Además, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede estar en una forma de unión a metal tal como manganeso o hierro. Cuando dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo unido a metal se administra al cuerpo de un organismo vivo, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo unido a metal se acumula a un nivel aumentado en el sitio donde está presente la proteína antigénica a un nivel superior. Por lo tanto, el metal se mide por RM o similares, y de este modo puede detectarse la presencia de células cancerosas que producen la proteína antigénica.

Además, el polinucleótido anterior para la detección del cáncer a usar para la medición del ARNm en el 3^{er} método también puede proporcionarse como reactivo para la detección del cáncer. El reactivo para la detección del cáncer en este caso también puede constar de solamente el polinucleótido o puede contener diversos aditivos y similares útiles para estabilización y similares del polinucleótido. El polinucleótido para la detección del cáncer contenido en el reactivo es preferiblemente un cebador o una sonda. Las condiciones y ejemplos preferibles del polinucleótido para la detección del cáncer son como se han descrito anteriormente.

45 Ejemplos

La presente invención se describirá en más detalle con referencia a los ejemplos expuestos a continuación; sin embargo, el alcance técnico de la presente invención no se limita a los ejemplos.

50 Ejemplo 1: Obtención de nueva proteína antigénica de cáncer por el Método SEREX

(1) Construcción de biblioteca ADNc

55 Se extrajo el ARN total de un tejido de testículo de un perro sano mediante un método ácido de guanidinio-fenol-cloroformo y después se purificó un ARN poliA usando el kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con protocolos incluidos con el kit.

60 Se sintetizó una biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino usando el ARNm obtenido de este modo (5 µg). La biblioteca de fagos de ADNc se construyó usando un kit de síntesis de ADNc, un kit de síntesis de ZAP-ADNc, y un kit de clonación de ZAP-ADNc GigapackIII Gold (STRATAGENE) de acuerdo con protocolos incluidos con los kit. El tamaño de la biblioteca de fagos de ADNc construida de este modo fue de $7,73 \times 10^5$ pfu/ml.

(2) Exploración de la biblioteca de ADNc usando suero

65 Se realizó inmunoexploración usando la biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino construida anteriormente. Específicamente, se infectó *Escherichia coli* hospedadora (XL1-Blue MRF') con el fago en una placa de agarosa

NZY (Φ 90 × 15 mm) para obtener 2210 clonares. Las células de *E. coli* se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas para formar placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas, de modo que se indujo la proteína, se expresó, y después se transfirió a la membrana. Posteriormente, la membrana se recogió y después se sumergió en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, y pH 7,5) que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %, seguido de agitación durante una noche a 4 °C, suprimiendo de este modo la reacción no específica. El filtro se hizo reaccionar con un suero diluido a factor 500 de un paciente canino a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Como suero anterior de un paciente canino, se usó un suero recogido de un paciente canino con cáncer de mama. Estos sueros se almacenaron a -80 °C y después se sometieron a pretratamiento inmediatamente antes de usarlos. Un método para el pretratamiento del suero es el siguiente. Específicamente, se infectó *Escherichia coli* hospedadora (XL1-Blue MRF⁺) se infectó con un fago λ ZAP Express en que no se había insertado gen foráneo y después se cultivó durante una noche en un medio de placa NZY a 37 °C. Posteriormente, se añadió tampón (NaHCO₃ 0,2 M y pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa, la placa se dejó reposar a 4 °C durante 15 horas, y después se recogió un sobrenadante como un extracto de *Escherichia coli*/fago. A continuación, el extracto de *Escherichia coli*/fago recogido de este modo se aplicó a una columna NHS (GE Healthcare Bio-Science), de modo que se inmovilizara una proteína derivada de *Escherichia coli*/fago. Se aplicó el suero de un paciente canino a la columna de proteína inmovilizada para su reacción y después se retiraron del suero *Escherichia coli* y un anticuerpo adsorbido al fago. La fracción de suero que había pasado a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %. El resultante se usó como material de inmunoexploración.

Se lavó una membrana sobre la que se había transferido el suero tratado y la proteína de fusión anterior 4 veces con TBS-T (Tween20 al 0,05 %/TBS) y después se hizo reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG canina (anticuerpo de cabra anti-IgG-h+l de perro conjugado con HRP (BETIL Laboratories)) diluido 5000 veces con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % como anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente. La detección se realizó mediante una reacción de coloración enzimática usando una solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Colonias que coincidían en sitios positivos para una reacción de coloración se recogieron de la placa de agarosa NZY (Φ 90 × 15 mm) y después se suspendieron en 500 μl de un tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO₄ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, y pH 7,5). Hasta que las colonias positivas para reacción de coloración se unificaron, se repitieron exploraciones secundarias y exploraciones terciarias por un método similar al anterior, de modo que se exploraron 30.940 clones de fago que reaccionaban con IgG sérica. Por tanto, se aislaron 5 clonares positivos.

(3) Búsqueda de homología para el gen aislado de antígeno

Para el análisis de secuencia de nucleótido de los 5 clones positivos aislados por el método anterior, se realizó un procedimiento para la conversión de vectores fágicos en vectores plasmídicos. Específicamente, se prepararon 200 μl de una solución para que contuviera *Escherichia coli* hospedadora (XL1-Blue MRF⁺) de modo que la absorbancia DO₆₀₀ fuera 1,0. La solución se mezcló con 250 μl de una solución purificada de fago y después con 1 μl de un fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE), seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. Se añadieron tres mililitros de medio LB y después se realizó el cultivo a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Inmediatamente después del cultivo, la temperatura de la solución se mantuvo a 70 °C mediante un baño de agua durante 20 minutos, se realizó centrifugación a 4 °C y 1000 × g durante 15 minutos, y después se recogió el sobrenadante como una solución de fagómido. Posteriormente, se prepararon 200 μl de una solución para que contuviera *Escherichia coli* hospedadora de fagómido (SOLR) de modo que la absorbancia DO₆₀₀ fuera 1,0. La solución se mezcló con 10 μl de una solución purificada de fago, seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. La solución (50 μl) se sembró en medio de agar LB que contenía de ampicilina (a una concentración final de 50 μg/ml) y después se cultivó durante una noche a 37 °C. Se recogieron las colonias SOLR transformadas individuales y después se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 μg/ml) a 37 °C. Se purificó un ADN plasmídico que contenía un inserto de interés usando un kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa mediante un método de paseo con cebador usando el cebador T3 de acuerdo con la SEC ID N° 31 y el cebador T7 de acuerdo con la SEC ID N° 32. Como resultado del análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias génicas de acuerdo con las SEC ID N° 5, 7, 9, 11, y 13. Se realizó una búsqueda de homología con el programa BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), usando las secuencias de nucleótidos de los genes y secuencias de aminoácidos (SEC ID N° 6, 8, 10, 12, y 14) de las proteínas codificadas por los genes. Como resultado de esta búsqueda de homología con genes conocidos, se reveló que los 5 genes obtenidos codificaban CAPRIN-1. Respecto a las regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los 5 genes fue del 100 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 99 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes y los genes que codifican homólogos humanos de los mismos fue del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 98 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del homólogo humano se muestran en las SEC ID N° 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEC ID N° 2 y 4. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo de ganado vacuno fue del 94 % en

términos de secuencia de nucleótidos y del 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado vacuno se muestra en la SEC ID N° 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEC ID N° 16. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ganado vacuno fue del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 93 % al 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo equino fue del 93 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo equino se muestra en la SEC ID N° 17 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEC ID N° 18. Respecto regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo equino fue del 93 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y los genes que codifican un homólogo de ratón varió del 87 % al 89 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 95 % al 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del homólogo de ratón se muestran en las SEC ID N° 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEC ID N° 20, 22, 24, 26, y 28. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y los genes que codifican el homólogo de ratón varió del 89 % al 91 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 95 % al 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo de pollo fue del 82 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 87 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo se muestra en la SEC ID N° 29 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEC ID N° 30. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de pollo varió del 81 % al 82 % en términos de secuencia de nucleótidos y fue del 86 % en términos de secuencia de aminoácidos.

(4) Análisis de la expresión génica en cada tejido

Se examinó la expresión de los genes obtenidos por el método anterior en tejidos caninos y humanos normales y diversas líneas celulares por un método de RT-PCR (PCR de transcripción inversa). Se realizó una reacción de transcripción inversa del siguiente modo. Específicamente, se extrajo el ARN total de cada tejido (de 50 mg a 100 mg) y cada línea celular (5 a 10 × 10⁶ células) usando un reactivo TRIZOL (Invitrogen Corporation) de acuerdo con protocolos incluidos con el mismo. Se sintetizó el ADNc usando el ARN total y el Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (Invitrogen Corporation) de acuerdo con protocolos incluidos con el mismo. La PCR se realizó del siguiente modo usando cebadores específicos para los genes obtenidos (de acuerdo con las SEC ID N° 33 y 34). Específicamente, la PCR se realizó preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 25 µl a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (0,25 µl de una muestra preparada por reacción de transcripción inversa, los cebadores anteriores (2 µM cada uno), dNTP (0,2 mM cada uno), y 0,65 U de polimerasa ExTaq (Takara-baio Co., Ltd.)) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 94 °C/30 segundos, 60 °C/30 segundos, y 72 °C/30 segundos usando un termociclador (BIO RAD). Los cebadores de específicos de gen mencionados anteriormente se usaron para amplificar la región entre el nucleótido 206 y el nucleótido 632 en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 5 (gen de CAPRIN-1 canina) y la región entre el nucleótido 698 y el nucleótido 1124 en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 1 (gen de CAPRIN-1 humana). Para el control, se usaron cebadores específicos de GAPDH (de acuerdo con las SEC ID N° 35 y 36) al mismo tiempo. Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en testículo en el caso de tejidos caninos sanos, aunque que se observó expresión en tejidos caninos de cáncer de mama y adenocarcinoma. Además, también se confirmó la expresión del homólogo humano de los genes obtenidos. Como un resultado, de manera similar al caso de los genes de CAPRIN-1 canina, la expresión se pudo confirmar solamente en el testículo en el caso de tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó expresión en muchos tipos de líneas celulares cancerosas, tales como líneas celulares de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y cáncer de esófago. La expresión se confirmó en una cantidad particularmente grande de líneas celulares de cáncer de mama. Basándose en los resultados, se confirmó que no se observó expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales diferentes a que aquellos de testículo, aunque CAPRIN-1 se expresaba en muchas células cancerosas y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

Además, en la Fig. 1, la Referencia N° 1 a lo largo del eje longitudinal indica el patrón de expresión de cada uno de los genes identificados anteriormente y la Referencia N° 2 a lo largo del mismo indica el patrón de expresión del gen de GAPDH para el control.

(5) Tinción inmunohistoquímica

(5)-1 Expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales de ratón y caninos

Se exanguinó a ratones (Balb/c, hembra) y perros (perros beagle, hembra) con anestesia por éter y anestesia por ketamina/isoflurano. Después de laparotomía, los órganos (estómago, hígado, globo ocular, glándula del timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salivar, intestino grueso, glándula

mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula suprarrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) se transfirieron cada uno a una placa de 10 cm que contenía PBS. Cada órgano se abrió en PBS y después se fijó por perfusión durante una noche con tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído al 4 % (PFA). El material perfundido se descartó, la superficie de tejido de cada órgano se aclaró con PBS, y después se añadió una solución de PBS que contenía de sacarosa al 10 % a un tubo de centrifugación de 50 ml. Cada tejido se colocó después en cada tubo y después se agitó usando un rotor a 4 °C durante 2 horas. Cada solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que precipitaron los tejidos. Cada solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que precipitaron los tejidos. Se retiró cada tejido y se escindió una parte necesaria con un escalpelo quirúrgico. A continuación, se aplicó un compuesto OCT (Tissue Tek) y se extendió sobre cada superficie tisular, y después los tejidos se colocaron en Cryomold. Se colocó Cryomold en hielo seco para una rápida congelación. Los tejidos se cortaron en trozos de 10 a 20 µm de longitud usando un criostato (LEICA) y después los trozos de tejido cortado se secaron al aire sobre portaobjetos de vidrio durante 30 minutos usando un secador de pelo, de modo que se prepararon portaobjetos de vidrio sobre los cuales se había aplicado trozos de tejido cortados. A continuación, cada portaobjetos de vidrio se colocó en un frasco de tinción llenado con PBS-T (solución salina que contenía Tween20 al 0,05 %), de modo que se realizó 3 veces un procedimiento que implicaba intercambio con PBS-T cada 5 minutos. Se retiró el exceso de agua alrededor de cada muestra usando paños Kimwipes y después cada sección se rodeó usando DAKOPEN (DAKO). Como soluciones de bloqueo, se aplicó reactivo de bloqueo de Ig de ratón MOM (VECTASTAIN) sobre tejido de ratón y se aplicó solución de PBS-T que contenía suero de ternera fetal al 10 % sobre tejido canino. Los resultantes se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se aplicó una solución preparada con la solución de bloqueo a 10 µg/ml de anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal, nº 8) que tenía la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 55 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 56, que reacciona con las superficies de las células cancerosas preparadas en el Ejemplo 3, sobre cada portaobjetos de vidrio y después se dejó reposar en una cámara húmeda a 4 °C durante una noche. Tras lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó un anticuerpo anti-IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo sobre cada portaobjetos de vidrio y después se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó un reactivo ABC de avidina-biotina (VECTASTAIN) y después se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (DAB 10 mg + H₂O₂ al 30 % 10 µl/Tris-HCl 0,05 M (pH 7,6) 50 ml) y después los portaobjetos de vidrio se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los portaobjetos de vidrio se aclararon con agua destilada y después se aplicó un reactivo de hematoxilina (DAKO). Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto, los portaobjetos de vidrio se aclararon con agua destilada. Los portaobjetos de vidrio se sumergieron en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 100 % en ese orden durante 1 minuto cada uno y después se dejaron reposar en xileno durante una noche. Los portaobjetos de vidrio retiraron, se cubrieron con medio de montaje Glycergel (DAKO), y después se observaron. Como resultado, se observó expresión de CAPRIN-1 en poca medida dentro de células de tejidos de glándula salivar, riñón, colon, y estómago, pero nunca se observó expresión de CAPRIN-1 sobre superficies celulares. Además, no se observó absolutamente nada de expresión de CAPRIN-1 en tejidos de otros órganos.

(5)-2 Expresión de CAPRIN-1 en tejido canino de cáncer de mama

Con el uso de 108 muestras congeladas de tejido canino de de cáncer de mama de perros diagnosticados por diagnóstico patológico como que tienen cáncer de mama maligno, se prepararon portaobjetos de secciones congeladas mediante un método similar al anterior y se realizó tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo monoclonal nº 8 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se confirmó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de las 108 muestras (92,5 %). CAPRIN-1 se expresó de forma especialmente potente sobre las superficies de células cancerosas muy atípicas.

(5)-3 Expresión de CAPRIN-1 en tejido humano de cáncer de mama

Se realizó tinción inmunohistoquímica utilizando 188 muestras de tejido de cáncer de mama de una serie de tejido humano de cáncer de mama incluido en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento a 60 °C, la serie de tejido humano de cáncer de mama se sumergió en un frasco de tinción llenado con xileno y después se realizó remplazo de xileno cada 5 minutos 3 veces. A continuación, se realizó un procedimiento similar usando etanol y PBS-T en lugar de xileno. La serie de tejido humano de cáncer de mama se sumergió en un frasco de tinción llenado con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween20 al 0,05 %, se trató durante 5 minutos a 125 °C, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de cada muestra se eliminó de la serie utilizando paños Kimwipes, cada sección se rodeó utilizando DAKOPEN (DAKO), y después se añadió gota a gota una cantidad adecuada de bloqueo de peroxidasa (DAKO) sobre la serie. La serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se sumergió en un frasco de tinción llenado con PBS-T. El remplazo de PBS-T cada 5 minutos se realizó 3 veces. Como solución de bloqueo, se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre la serie y después la serie se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se aplicó el anticuerpo monoclonal nº 8 preparado en el Ejemplo 3 ajustado a 10 µg/ml usando una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 % y después la serie se dejó

5 reposar durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se añadió gota a gota una cantidad adecuada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (DAKO) sobre la serie, y después la serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (DAKO) sobre la serie y después la serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de tinción DAB se descartó de la serie y después se realizaron 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces. La serie se aclaró con agua destilada y después se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 100 % en ese orden durante 1 minuto cada una y después se dejó reposar en xileno durante una noche. La serie se retiró, se cubrió con medio de montaje de Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó fuerte expresión de CAPRIN-1 para 138 (73 %) de las 188 muestras de tejido de cáncer de mama totales.

(5)-4 Expresión de CAPRIN-1 en tumor cerebral maligno humano.

15 Con el uso de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno de serie de tejido de tumor cerebral maligno humano incluido en parafina (BIOMAX), se realizó tinción inmunohistoquímica por un método similar al de (5)-3 anterior usando el anticuerpo monoclonal nº 8 preparado en Ejemplo 3. Como resultado, se observó una fuerte expresión de CAPRIN-1 en 227 (92 %) de las 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno totales.

20 (5)-5 Expresión de CAPRIN-1 en ganglio linfático metastásico de cáncer de mama humano

25 Con el uso de 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastásico de cáncer de mama humano de series de tejido de ganglio linfático metastásico de cáncer de mama humano incluido en parafina (BIOMAX), se realizó tinción inmunohistoquímica por un método similar al de (5)-3 anterior usando el anticuerpo monoclonal nº 8 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se observó una fuerte expresión de CAPRIN-1 en 136 (90 %) de las 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastásico de cáncer de mama humano totales. Específicamente, se reveló que CAPRIN-1 también se expresa de forma potente en un tejido canceroso que ha metastatizado desde cáncer de mama.

Ejemplo 2: Preparación de nuevas proteínas antigénicas de cáncer canino y humano

30 (1) Preparación de proteína recombinante

35 Se preparó una proteína recombinante por el siguiente método basado en el gen de la SEC ID Nº 5 obtenido en el Ejemplo 1. Se realizó PCR preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 50 µl a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (1 µl de un vector preparado a partir de la solución de fagómido obtenida en el Ejemplo 1 y después sometido a análisis de secuencia, 2 tipos de cebador (0,4 µM cada uno; de acuerdo con las SEC ID Nº 37 y 38) que contenía las secuencias de escisión con enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I, dNTP 0,2 mM, 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara-baio Co., Ltd.)) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 98 °C/10 segundos y 68 °C/1,5 minutos usando un termociclador (BIO RAD). Los 2 tipos anteriores de cebador se usaron para amplificar la región que codifica la secuencia de longitud completa de aminoácidos de la SEC ID Nº 6 (P47). Después de PCR, el ADN amplificado de este modo se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kpb del gel usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

45 El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen Corporation). El vector se introdujo por transformación en *Escherichia coli* y después se recogió el plásmido. Basándose en la secuencia se confirmó que el fragmento del gen amplificado coincidía con la secuencia diana. El plásmido que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I y después el resultante se purificó utilizando un kit de extracción de gel QIAquick. Después se insertó la secuencia génica de interés en un vector de expresión pET30b (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I. Puede producirse una proteína recombinante fusionada con el marcador Hse usando el vector. El plásmido se introdujo por transformación en *Escherichia coli* BL21 (DE3) para su expresión y después se realizó la inducción de la expresión usando IPTG 1 mM, de modo que se expresó la proteína diana en *Escherichia coli*.

55 Además, se preparó la proteína recombinante de un gen homólogo canino por el siguiente método basado en el gen de la SEC ID Nº 7. Se realizó PCR preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 50 µl a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (1 µl de ADNc entre los ADNc de diversos tejidos y/o células construidos en el Ejemplo 1, para el cual se pudo confirmar la expresión por un método de RT-PCR, 2 tipos de cebador (0,4 µM cada uno; de acuerdo con la SEC ID Nº 39 y 40) que contenía secuencias de escisión con enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I, dNTP 0,2 mM, 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara-baio Co., Ltd.)) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 98 °C/10 segundos y 68 °C/2,5 minutos usando un termociclador (BIO RAD). Los 2 tipos de cebador anteriores se usaron para amplificar la región que codifica la secuencia de longitud completa de aminoácidos de la SEC ID Nº 8. Después de PCR, el ADN amplificado de este modo se fraccionó con electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,2 kpb usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

65

El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen Corporation). El vector se introdujo por transformación en *Escherichia coli*, y después se recogió el plásmido. Basándose en la secuencia después se confirmó que el fragmento del gen amplificado coincidía con la secuencia de interés. El plásmido que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I y después el resultante se purificó usando un kit de extracción de gel QIAquick. Después se insertó la secuencia génica de interés en un vector de expresión pET30b (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción *Nde* I y *Kpn* I. Puede producirse una proteína recombinante fusionada a un marcador Hse usando el vector. El plásmido se introdujo por transformación en *Escherichia coli* BL21 (DE3) para su expresión y después se realizó la inducción de la expresión usando IPTG 1 mM, de modo que se expresó la proteína de interés en *Escherichia coli*.

Además, se preparó la proteína recombinante de un gen homólogo humano por el siguiente método basado en el gen de la SEC ID N° 1. Se realizó PCR preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 50 µl a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (ADNc (1 µl) entre los ADNc de diversos tejidos y/o células construidos en el Ejemplo 1, para el cual se pudo confirmar la expresión por un método de RT-PCR, 2 tipos de cebador (0,4 µM cada uno; de acuerdo con las SEC ID N° 41 y 42) que contenía secuencias de escisión con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I, dNTP 0,2 mM, 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara-baio Co., Ltd.)) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 98 °C/10 segundos y 68 °C/2,5 minutos usando un termociclador (BIO RAD). Los 2 tipos de cebador anteriores se usaron para amplificar la región que codifica la secuencia de longitud completa de aminoácidos de la SEC ID N° 2. Después de PCR, el ADN amplificado de este modo se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen Corporation). El vector introdujo por transformación en *Escherichia coli*, y después se recogió el plásmido. Basándose en la secuencia después se confirmó que el fragmento del gen amplificado coincidía con la secuencia de interés. El plásmido que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y después el resultante se purificó usando un kit de extracción de gel QIAquick. Después se insertó la secuencia génica de interés en un vector de expresión pET30a (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Se puede producir una proteína recombinante fusionada a un marcador Hse usando el vector. El plásmido se introdujo por transformación *Escherichia coli* BL21 (DE3) para su expresión y después se realizó la inducción de la expresión usando IPTG 1 mM, de modo que se expresó la proteína de interés en *Escherichia coli*.

(2) Purificación de proteína recombinante

La *Escherichia coli* recombinante obtenida anteriormente que expresan las SEC ID N° 1, 5, o 7 se cultivó a 37 °C en medio LB que contenía 30 µg/ml de kanamicina hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzara aproximadamente 0,7. Después se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM, seguido por 4 horas de cultivo a 37 °C. Después, las células se recogieron por 10 minutos de centrifugación a 4800 rpm. El sedimento celular se suspendió en solución salina tamponada con fosfato y después se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos para lavar las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato y después se sometieron a ultrasonificación en hielo. La solución de *Escherichia coli* ultrasonificada de este modo se centrifugó a 6000 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante obtenido de este modo se usó como fracción soluble y el precipitado obtenido de este modo se usó como fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna quelante de níquel (vehículo: Sepharose quelante (TradeMark) Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de columna: 5 ml, tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrado) preparada de acuerdo con un método convencional. La fracción no unida se lavó con tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 20 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. Después de haber confirmado la elución de la proteína de interés por tinción con Coomassie, se añadió una fracción de elución de tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM a una columna de intercambio aniónico potente (vehículo: Q Sepharose (TradeMark) Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de columna: 5 ml, y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrado). La fracción no unida se lavó con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 200 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 5 lechos usando tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 400 mM. Por tanto, se obtuvieron fracciones purificadas de proteínas cada una de las cuales tenía la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N° 2, 6, o 8. Estas fracciones purificadas se usaron después como materiales para un ensayo de administración. La Fig. 2 muestra el resultado de la proteína de la SEC ID N° 2 fraccionada por electroforesis y detectada por tinción con Coomassie.

Se distribuyeron 200 µl de cada preparación purificada obtenida por el método anterior en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂ 2 mM pH 7,4) y después se añadieron 2 µl de enteroquinasa (Novagen). La preparación se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche para su reacción, se escindió

la marca His, y después se realizó la purificación de acuerdo con protocolos incluidos usando un kit de captura de escisión con enteroquinasa (Novagen). A continuación, se sustituyeron 1,2 ml de cada preparación purificada obtenida por el método anterior con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) usando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Se realizó filtración a esterilidad usando HT Tuffryn Acrodisc de 0,22 μm (PALL) y después los resultantes se usaron para los siguientes experimentos.

Ejemplo 3: Preparación de anticuerpo contra CAPRIN-1

(1) Preparación de anticuerpo policlonal contra péptido derivado de CAPRIN-1

Para obtener un anticuerpo de unión a CAPRIN-1, se sintetizó péptido derivado de CAPRIN-1 (Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln (SEC ID N° 43)). Se mezcló un miligramo del péptido como antígeno con una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA) en una cantidad equivalente al péptido. La mezcla se administró por vía subcutánea a un conejo 4 veces cada 2 semanas. Después, se recogió sangre, de modo que se obtuvo un antisuero que contenía un anticuerpo policlonal. Además, el antisuero se purificó usando un vehículo de proteína G (GE Healthcare Bio-Sciences) y después se obtuvo un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1. A continuación, se examinó la reactividad del anticuerpo policlonal obtenido contra la superficie de las células cancerosas de mama. Específicamente, 10^6 células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231V se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Se añadió al tubo una solución de PBS suplementada con suero de ternera fetal al 0,1 % (FBS) que contenía el anticuerpo policlonal. La solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a la solución un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y después la solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizó un procedimiento similar al anterior de modo que se preparó un control añadiendo PBS que contenía FBS al 0,1 % en lugar del anticuerpo policlonal. Como resultado, se reveló que la intensidad de fluorescencia encontrada era más potente en células tratadas con el anticuerpo policlonal que el de las células de control. Por lo tanto, se demostró que el anticuerpo policlonal obtenido se une a la superficie de células cancerosas de mama.

(2) Preparación de anticuerpo monoclonal contra la proteína CAPRIN-1

La proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) (100 μg) mostrada en la SEC ID N° 2 preparada en el Ejemplo 2 se mezcló con un adyuvante MPL+TDM (Sigma) en una cantidad equivalente a la de la proteína antigénica. La mezcla se usó como solución de antígeno por ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a un ratón Balb/c de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) y después se les administró adicionalmente 3 veces cada semana. Se retiró el bajo el día 3 después de la inmunización final y después se molió entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. El resultante se lavó con PBS (-) (Nissui) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos, de modo que se repitió 3 veces un procedimiento para retirar los sobrenadantes. De este modo, se obtuvieron células esplénicas. Las células esplénicas obtenidas de este modo se mezclaron con células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) a una proporción de 10:1. La solución de PEG preparada mezclando 200 μl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % calentada a 37 °C y 800 μl de PEG1500 (Boehringer) se añadió a las células. La solución se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos para retirar los sobrenadantes. Las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 (medio selectivo HAT) que contenía FBS al 15 %, al cual se había añadido un 2 % equivalente de solución HAT (Gibco) y después se sembraron en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 μl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días en condiciones de 37 °C y CO_2 al 5 %, de modo que se obtuvieron hibridomas resultantes de la fusión de células esplénicas a células de mieloma.

Los hibridomas se seleccionaron usando como índice la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados de este modo para la proteína CAPRIN-1. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a 100 μl por pocillo de placas de 96 pocillos y después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, y después se añadió solución de albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % (Sigma) a 400 μl por pocillo, y después las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y después cada pocillo se lavó 3 veces con 400 μl de PBS-T. Cada sobrenadante de cultivo de las hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 μl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (Invitrogen Corporation) diluido 5000 veces con PBS a 100 μl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T. Se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 μl por pocillo y después se dejaron reposar durante 15 - 30 minutos, de modo que se realizó una reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 μl por pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de hibridomas que producían anticuerpos con elevadas absorbancias.

Los hibridomas seleccionados de este modo se añadieron a 0,5 hibridomas por pocillo de placas de 96 pocillos y

después se cultivaron. Después de 1 semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente. Los hibridomas se seleccionaron usando como índice la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas clonado para la proteína CAPRIN-1. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a 100 µl por pocillo de placas de 96 pocillos y después se dejaron reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T. Se añadió una solución de BSA al 0,5 % a 400 µl por pocillo, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y después cada pocillo se lavó 3 veces con 400 µl de PBS-T. Cada sobrenadante de cultivo de las hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T. Se añadió un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (Invitrogen Corporation) diluido 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar durante 15 - 30 minutos, de modo que se realizó una reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvo una pluralidad de líneas celulares de hibridoma que producían anticuerpos monoclonales que ejercen reactividad contra la proteína CAPRIN-1. Los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas se purificaron usando un vehículo de proteína G, de modo que se obtuvieron 150 anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína CAPRIN-1.

A continuación, entre estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron anticuerpos monoclonales que ejercían reactividad contra las superficies de células cancerosas de mama que expresan CAPRIN-1. Específicamente, se sometieron 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231V a centrifugación con un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió el sobrenadante (100 µl) de cada hibridoma anterior y después se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía suero de ternera fetal al 0,1 % y después se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizó un procedimiento similar al anterior de modo que se preparó un control suplementado con medio en lugar del anticuerpo. Como resultado, se seleccionaron 10 anticuerpos monoclonales (nº 1-nº 10) que tenían intensidad de fluorescencia más potente que la del control; es decir, que reaccionaban con las superficies de células cancerosas de mama. Las regiones variables de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera de estos anticuerpos monoclonales se mostraron en las SEC ID Nº 44 - 60. El anticuerpo monoclonal nº 1 anterior comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 44 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 45, el anticuerpo monoclonal nº 2 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 44 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 46, el anticuerpo monoclonal nº 3 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 44 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 47, el anticuerpo monoclonal nº 4 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 44 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 48, el anticuerpo monoclonal nº 5 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 49 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 50, el anticuerpo monoclonal nº 6 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 51 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 52, el anticuerpo monoclonal nº 7 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 53 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 54, el anticuerpo monoclonal nº 8 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 55 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 56, el anticuerpo monoclonal nº 9 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 57 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 58, y el anticuerpo monoclonal nº 10 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 59 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 60.

(3) Identificación de un péptido en la proteína CAPRIN-1, al cual se une un anticuerpo contra CAPRIN-1 que reacciona contra la superficie de células cancerosas

Con el uso de los anticuerpos monoclonales nº 1-nº 10 contra CAPRIN-1, que reaccionan con las superficies de células cancerosas obtenidas anteriormente, se identificaron secuencias parciales en la proteína CAPRIN-1 a reconocer por estos anticuerpos monoclonales.

En primer lugar, se añadió DTT (Fluka) a 100 µl de una solución de proteína recombinante CAPRIN-1 ajustada para contener la proteína a una concentración de 1 µg/µl con PBS a una concentración final de 10 mM, seguido por 5 minutos de reacción a 95 °C, de modo que se realizó una reducción de los enlaces disulfuro dentro de la proteína CAPRIN-1. A continuación, se añadió yodoacetamida (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con una concentración final de 20 mM y después se realizó una reacción de alquilación para los grupos tiol a 37 °C durante 30 minutos en condiciones de oscuridad. Se añadieron cincuenta microgramos de cada uno de los anticuerpos monoclonales nº 1-nº 10 contra CAPRIN-1 a 40 µg de la proteína CAPRIN-1 reducida-alquilada obtenida de este modo. El volumen de la mezcla se ajustó a 1 ml de tampón fosfato 20 mM (pH 7,0), y después la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a 4 °C con agitación y mezcla de cada mezcla.

A continuación, se añadió tripsina (Promega) a una concentración final de 0,2 µg. Después de 1 hora, 2 horas, 4 horas, y después 12 horas de reacción a 37 °C, los resultantes se mezclaron con perlas de vidrio de proteína A (GE) sometidas por adelantado a bloqueo con PBS que contenía BSA al 1 % (Sigma) y lavado con PBS en carbonato de

calcio 1 mM y tampón NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, y NP-40 al 1 %), seguido por 30 minutos de reacción.

Las soluciones de reacción se lavaron cada una con tampón carbonato de amonio 25 mM (pH 8,0) y después se eluyeron los complejos antígeno-anticuerpo usando 100 µl de ácido fórmico al 0,1 %. Se realizó análisis LC-MS para los productos eluidos usando Q-TOF Premier (Waters-MicroMas) de acuerdo con protocolos incluidos con el instrumento.

Como resultado, se identificó el polipéptido de la SEC ID N° 61 como una secuencia parcial de CAPRIN-1, que se reconoció por todos los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 10 contra CAPRIN-1. Además, se identificó el péptido de la SEC ID N° 62 como una secuencia parcial en el polipéptido de la SEC ID N° 61 anterior, que se reconoció por los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 4, n° 5-n° 7, y n° 9. Se reveló adicionalmente que los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 4 reconocían el péptido de la SEC ID N° 63 que era un péptido de secuencia parcial del mismo.

Ejemplo 4: Diagnóstico del cáncer usando polipéptido CAPRIN-1

(1) Diagnóstico de cáncer canino

Se recogió sangre de 342 pacientes caninos con tumores malignos o benignos confirmados y 6 perros sanos, y se separó el suero. Con el uso del polipéptido CAPRIN-1 canino (SEC ID N° 8) y el anticuerpo anti-IgG canina preparada en el Ejemplo 2, se midió el título del anticuerpo IgG en suero que reaccionaba específicamente con el polipéptido por un método ELISA.

La inmovilización del polipéptido preparado de este modo se realizó añadiendo una solución de proteína recombinante diluida a 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a placas de inmovilización amino de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después dejando las placas reposar a 4 °C durante una noche. El bloqueo se realizó añadiendo una solución de tampón bicarbonato sódico 50 mM (pH 8,4) (a partir de ahora en este documento, solución de bloqueo) que contenía BSA (albúmina sérica bovina) al 0,5 % (Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo y después agitando la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió suero diluido 1000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para su reacción. Las soluciones de reacción se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (a partir de ahora en este documento, PBS-T) que contenía Tween20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se añadió un anticuerpo contra IgG canina modificado con HRP (anticuerpo de cabra anti-IgG-h+I de perro conjugado con HRP: BETIL Laboratorys) diluido 3000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo, seguido por 1 hora de reacción a temperatura ambiente con agitación de la solución. Después de lavar 3 veces con PBS-T, se añadió el sustrato HRP TMB (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE) a 100 µl/pocillo y después se realizó una reacción de enzima-sustrato a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución de ácido sulfúrico 0,5 M (Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplaca. Como controles, una muestra en relación con la cual no se había inmovilizado proteína recombinante preparada y una muestra en relación con la cual no se había realizado una reacción con el suero de un perro que albergaba cáncer se sometieron de forma similar al tratamiento y comparación anteriores.

Como resultado del diagnóstico patológico usando tejido tumoral escindido, el diagnóstico definitivo se hizo indicando que 215 de las 342 muestras totales usadas para el diagnóstico del cáncer eran malignas.

Específicamente, se diagnosticó que las muestras tenían cáncer tal como melanoma maligno, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival de tipo acantoma, tumor de la cavidad oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer del intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, carcinoma de células escamosas, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa, y feocromocitoma.

Se descubrió que los sueros de los cuerpos vivos de estos perros que albergaban cáncer tenían títulos de anticuerpos significativamente elevados contra la proteína recombinante como se muestra en la Fig. 3. Cuando el valor de referencia como cáncer maligno con respecto al método de diagnóstico se determinaba en dos veces o más el valor promedio para perros sanos, se demostraba que la malignidad podía diagnosticarse para 108 muestras, que representaban el 50,2 % de todas las muestras. Los tipos de cáncer de estas 108 muestras son los siguientes. Aunque se había indicado el desarrollo de una pluralidad de tipos de cáncer para algunas muestras, los siguientes valores numéricos son valores totales acumulativos para cada tipo de cáncer:

6 casos de melanoma maligno, 11 casos de linfoma, 1 caso de inflamación supurante, 1 caso de tumor de células de la granulosa, 4 casos de carcinoma hepatocelular, 3 casos de tumor testicular maligno, 3 casos de tumor de la cavidad oral, 7 casos de adenocarcinoma perianal, 12 casos de sarcoma, 35 casos de adenocarcinoma de mama, 1 caso de cáncer pulmonar, 6 casos de carcinoma ductal, 2 casos de adenocarcinoma sebáceo, 5 casos de mastocitoma, 1 caso de sarcoma de músculo liso, 3 casos de carcinoma de células escamosas, 2 casos de tumor mixto maligno, 1 caso de hemangiopericitoma, 1 caso de cáncer epitelial transicional, 1 caso de hemangiopericitoma, 1 caso de hemangiopericitoma, y 1 caso de epiteloma sebáceo.

10 Como resultado de un diagnóstico similar usando efusiones pleurales y fluidos ascíticos recogidos de pacientes caninos con cáncer terminal, pudieron detectarse valores similar a los resultados obtenidos por el método de diagnóstico usando suero y pudo hacerse el diagnóstico del cáncer.

15 Además, se demostró que el uso del método de diagnóstico posibilita el diagnóstico del cáncer en una ubicación invisible a simple vista, la extensión del cáncer, la malignidad o evolución postoperatoria del cáncer, recidiva, metástasis y similares. Varios ejemplos específicos de diagnóstico detallado mostrados en la Fig. 4 son como se describen a continuación.

20 (2)-1 Diagnóstico de cáncer para tumor invisible a simple vista

El 7 de junio de 2007, se confirmó ausencia de masa tumoral para el paciente canino 1 (perdiguero de pelo liso). Sin embargo, aproximadamente 20 días más tarde, el 24 de junio de 2007, se encontró una masa tumoral peduncular con un diámetro de 2 mm en la encía en la raíz del colmillo izquierdo maxilar del paciente canino 1. En el día en que se encontró la masa, se ligó y se escindió la parte peduncular. Se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,06 antes de que se pudiera confirmar visualmente la masa tumoral, y esta cifra era casi igual a 0,04, que se determinó cuando se encontró el tumor. Se demostró también por el resultado que el diagnóstico de cáncer en una ubicación invisible a simple vista, tal como cáncer intraperitoneal, es posible con el uso de esta técnica.

30 Además, se puede decir que se detectó con éxito un signo de alerta de desarrollo de tumor, ya que se pudo confirmar un aumento en el nivel mencionado anteriormente antes de poder confirmar el tumor a simple vista. Por lo tanto, se confirmó que la técnica es también útil para exámenes de salud tales como revisiones rutinarias de salud.

(2)-2 Diagnóstico de la extensión del cáncer

35 La extensión del cáncer se determina basándose en el tamaño del tumor, la profundidad del tumor, el modo en que el tumor afecta al tejido periférico, y la presencia o ausencia de metástasis. Se reveló que se detectaba un valor más elevado cuando había aparecido metástasis o había progresado el cáncer.

40 (2)-3 Diagnóstico de la malignidad del cáncer

Los tumores de células basales incluyen tumores malignos de células basales y tumores benignos de células basales. En los últimos años, se ha tendido a clasificar los tumores malignos de células basales como ejemplos de carcinoma de células basales y se ha tendido a clasificar los tumores benignos de células basales como ejemplos de tricoblastoma de acuerdo con la nueva OMS.

45 El paciente canino 2 (Beagle) diagnosticado con carcinoma de células basales (maligno) se sometió a serodiagnóstico tras cirugía, de modo que se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,04. Mientras tanto, el paciente canino 3 (mestizo) diagnosticado con tricoblastoma (benigno) se sometió a serodiagnóstico tras cirugía, de modo que se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0, lo que indica ausencia de detección. Por lo tanto, se demostró que pueden diagnosticarse diferentes tipos de tumor de células basales, es decir, carcinoma maligno de células basales y tricoblastoma benigno, incluso se clasifican como tumores de células basales.

55 A continuación, hay ejemplos de tumores de glándula mamaria. Los tumores de glándula mamaria se clasifican como tumores malignos tales como adenocarcinoma de mama y tumor mixto mamario maligno y tumores benignos de glándula mamaria que no muestran hallazgos malignos.

60 El paciente canino 4 (pastor de Shetland) experimentó cirugía de extirpación el 17 de julio de 2007, para adenocarcinoma de mama. El paciente canino 4 tenía 3 tumores. El diagnóstico patológico usando tejido aislado produjo el mismo diagnóstico. El tejido fuertemente atípico e invasivo de glándula mamaria experimentó crecimiento papilar-adenoide algo extendido, y también se confirmó invasión vascular para los muestras. Por tanto, el paciente canino 4 se diagnosticó con cáncer de mama altamente maligno. Como resultado del serodiagnóstico usando sangre recogida tras la cirugía, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,41.

65 Mientras tanto, el paciente canino 5 (caniche miniatura) experimentó cirugía de extirpación el 9 de octubre de 2007, para un tumor de glándula mamaria. El diagnóstico patológico usando tejidos aislados en ese momento reveló que: mientras se formaban tumores en que las células epiteliales de la glándula mamaria y las células mioepiteliales

crecían, los componentes de las célula mioepiteliales eran células ahusadas uniformes y no se detectó malignidad; y el componente de células epiteliales de la glándula mamaria mostró una ligera diferencia en el tamaño y la discariosis observada. Por tanto, el paciente canino 5 se diagnosticó con un tumor benigno de glándula mamaria para que el cual no se detectó malignidad. Como resultado de la recogida de sangre y el serodiagnóstico tras la cirugía del mismo, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0.

Los resultados anteriores para las 2 muestras revelaron que la malignidad de un tumor altamente maligno es mayor que el de un tumor benigno de baja malignidad.

Además, se examinó la distribución de los diagnósticos para 54 muestras de tumor maligno (cáncer de mama), tales como muestras de adenocarcinoma de mama o tumor mixto mamario maligno y 21 muestras de tumor benigno de glándula mamaria que no muestran malignidad. Mientras las muestras de tumor benigno de glándula mamaria mostraron una distribución similar a la del caso de perros sanos, las muestras de cáncer de mama mostraron una distribución de valores elevados.

(2)-4 Diagnóstico de evolución postoperatoria

El paciente canino 6 (mestizo) visitó el hospital a causa de mastocitoma y experimentó cirugía de extirpación el 23 de mayo de 2005. Como resultado del serodiagnóstico hecho en ese momento, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,10. El mastocitoma es un tumor que experimenta repetidamente recidiva o metástasis cuando se reseca de forma incompleta. Por lo tanto, es importante si puede o no conseguirse la resección del tumor completo por cirugía. En el seguimiento el 19 de diciembre 2006, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,05, de modo que se confirmó un título de anticuerpo disminuido. En ese momento, no se confirmó recidiva. Por tanto, en el caso del paciente canino 6, se puede decir que como el tumor pudo researse completamente, los resultados del serodiagnóstico fueron inferiores a aquellos tras la cirugía.

El paciente canino 7 (Beagle) experimentó cirugía de extirpación el 14 de febrero de 2008, para mastocitoma. Como resultado del serodiagnóstico realizado en ese momento, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,17. Como resultado del diagnóstico histopatológico usando tejidos escindidos, se observó hiperplasia invasiva y el paciente canino 7 se diagnosticó con mastocitoma correspondiente al tipo moderadamente diferenciado (tipo Patnaik II). El paciente canino 7 acudió de nuevo a una visita de seguimiento el 10 de marzo de 2008 y se sometió a serodiagnóstico otra vez. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,07. En ese momento, no se confirmó metástasis ni recidiva. Por tanto, en el caso del paciente canino 7, se puede decir que los resultados del serodiagnóstico fueron inferiores que aquellos tras cirugía ya que el tumor pudo researse completamente.

(2)-5 Diagnóstico de recidiva

El paciente canino 8 (Husky) experimentó cirugía de extirpación el 8 de mayo de 2007, para adenocarcinoma de mama. Como resultado del serodiagnóstico realizado en ese momento, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,05. Como resultado del diagnóstico patológico usando tejido escindido, crecían células epiteliales fuertemente atípicas formando principalmente una estructura tubular. Por tanto, el paciente canino 8 se diagnosticó con adenocarcinoma a partir de la glándula mamaria primaria. En ese momento, ya se había confirmado la presencia de muchas células cancerosas en los conductos linfáticos, lo que indica un riesgo elevado de metástasis o recidiva en los ganglios linfáticos o sitios distantes. El 28 de junio de 2007 (aproximadamente 1 mes y medio después de cirugía), se confirmó recidiva en el mismo sitio. El resultado del serodiagnóstico en ese momento fue de 0,09, y por tanto se confirmó un valor aumentado. En el caso del paciente canino 8, se reveló que a causa de la resección incompleta del tumor o recidiva del mismo, los resultados diagnósticos fueron superiores a finales de junio que a principio de mayo.

(2)-6 Diagnóstico de metástasis

El paciente canino 9 (terrier escocés) experimentó múltiples metástasis y recidivas, incluyendo un tumor de glándula mamaria en febrero de 2003, melanoma maligno intraoral en agosto de 2003, melanoma maligno labial en enero de 2005, y melanoma intraoral el 13 de abril de 2005. Todos estos tumores se habían reseado por cirugía. El paciente canino 9 volvió a visitar el hospital el 17 de diciembre de 2006, para el seguimiento tras la recidiva de melanoma intraoral en abril de 2005 y se sometió a serodiagnóstico. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,09. Medio año más tarde, el paciente canino 9 volvió a visitar el hospital el 20 de junio de 2007 a causa de hiperplasia linfoide cervical y linfoide popliteal. En el caso del linfoma, los ganglios linfáticos se hincharon sistémicamente. El paciente canino 9 tenía hinchamiento de los ganglios linfáticos en solamente dos sitios. Por tanto, el paciente canino 9 se diagnosticó clínicamente con probable linfoma debido a metástasis. El diagnóstico hecho por esta técnica también reveló que la absorbancia a 450 nm estaba aumentada hasta 0,10, lo que indica que el linfoma estaba causado por metástasis desde el tumor previo.

El paciente canino 10 (Shiba inu) experimentó tumorectomía el 11 de marzo de 2006, a causa de melanoma maligno intraoral del labio derecho. El paciente canino 10 tenía un historial de tratamiento con agente antineoplásico (ciclofosfamida) desde el 10 de junio de 2006, hasta el 26 de septiembre de 2006, y estaba con medicación con

BIREMO S que tiene germanio orgánico como un ingrediente principal desde el 23 de mayo de 2006. El serodiagnóstico se hizo el 20 de marzo de 2007, tras la eliminación de un tumor que se creía provocado por metástasis del tumor previo, de modo que se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de casi 0,03, lo que indica casi ausencia de detección. Se hizo el diagnóstico patológico para el tejido escindido en ese momento de modo que la enfermedad se diagnosticó como melanoma maligno metastásico. Sin embargo, sucedido metástasis de nuevo el 27 de junio 2007, 3 meses después de cirugía para melanoma metastásico. Se desarrolló un tumor en la parte derecha de la cerviz el 20 de marzo de 2007, y apareció un desarrollo tumoral adicional en el lado opuesto a dicha parte el 27 de junio de 2007. Los tumores formaron masas negras análogas a aquellas de los hallazgos previos. El tamaño del tumor fue de 3,1 x 3,2 x 0,8 cm, y los tumores se diagnosticaron clínicamente como tumores metastásicos. Como resultado del serodiagnóstico en ese momento, se confirmó que la absorbancia a 450 nm había aumentado hasta 0,23, lo que sugiere que los tumores resultaron de metástasis de tumores previos.

(2)-7 Diagnóstico de cáncer usando polipéptido derivado de CAPRIN-1 humana

Con el uso del polipéptido (SEC ID N° 2) de CAPRIN-1 humana preparado en el Ejemplo 2, se midió el título de anticuerpo IgG de suero canino que reaccionaba con el polipéptido de una manera similar a la usada anteriormente. Como resultado del examen usando suero de un perro sano, casi no se detectó absorbancia a 450 nm, de manera similar al caso anterior.

Mientras tanto, el paciente canino 11 (Shih tzu) experimentó cirugía de extirpación para adenocarcinoma de mama el 21 de junio de 2007. Como resultado del diagnóstico patológico usando tejidos escindidos, el paciente canino 11 se diagnosticó con adenocarcinoma de mama de malignidad moderada, donde los tejidos fuertemente atípicos e invasivos de glándula mamarias experimentaron crecimiento adenoide-tubular-papilar para formar masas grandes y pequeñas, además de la presencia de hiperplasia algo difusa de tejidos conectivos fibrilares. Se descubrió que la absorbancia a 450 nm para el paciente canino 11 era de 0,26.

(3) Diagnóstico de cáncer felino

A continuación, se diagnosticaron gatos que albergaban cáncer y gatos sanos. Con el uso del polipéptido de CAPRIN-1 canina (usado anteriormente) y un anticuerpo anti-IgG felina, se midió el título de anticuerpo IgG en suero felino que reaccionaba específicamente con el polipéptido, en una manera similar a la anterior. Como anticuerpo secundario, se diluyó un anticuerpo anti-IgG felina modificado con HRP (FRACCIÓN DE IgG DE CABRA CONJUGADA CON PEROXIDADA CONTRA IgG DE GATO (MOLÉCULA COMPLETA): CAPPEL RESERCH REAGENTS) 8000 veces con una solución de bloqueo y después se usó.

El paciente felino 1 (mestizo) experimentó cirugía de extirpación de tumor para adenocarcinoma de mama el 8 de mayo de 2007. Se descubrió que la absorbancia a 450 nm para el paciente felino 1 era de 0,21. También, en el caso del paciente felino 2 (himalayo) que experimentó cirugía de extirpación para carcinoma ductal el 17 de octubre de 2006, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,18. Por otro lado, no se detectó absorbancia en el caso de gatos sanos.

Además, con el uso del polipéptido (SEC ID N° 2) de CAPRIN-1 humana preparado en el Ejemplo 2, se midió el título de anticuerpo IgG en suero felino que reaccionaba con el polipéptido en una manera similar a la anterior. Como resultado, en el caso de gatos sanos, casi no se detectó absorbancia a 450 nm cuando el polipéptido se había inmovilizado. Mientras tanto, el paciente felino 3 (americano de pelo corto) experimentó cirugía de extirpación para adenocarcinoma de mama el 15 de abril de 2008. Como resultado del diagnóstico patológico usando tejidos escindidos, el paciente felino 3 se diagnosticó con adenocarcinoma de mama altamente maligno asociado con tejidos muertos grandes y pequeños, donde los tejidos fuertemente atípicos e invasivos de glándula mamaria experimentaron crecimiento de tipo lámina en masas grandes y pequeñas. Además en el caso del paciente felino 3, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,12.

Por lo tanto, se demostró que el diagnóstico del cáncer es también posible para gatos mediante esta técnica, de manera similar a los perros, ya que se detectaron valores para muestras de gatos con cáncer, pero no se detectó ninguno para muestras de gatos sanos.

(4) Diagnóstico de cáncer humano

Con el uso del polipéptido (SEC ID N° 2) de CAPRIN-1 humana preparado en el Ejemplo 2 y un anticuerpo anti-IgG humana, se midió el título de un anticuerpo IgG en suero humano sano que reaccionaba específicamente con el polipéptido. La inmovilización del polipéptido preparado se realizó añadiendo una solución de proteína recombinante diluida a 100 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a placas de inmovilización amino de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después dejando las placas reposar durante una noche a 4 °C. El bloqueo se realizó del siguiente modo. Se disolvieron cuatro gramos de polvo Block Ace (DS PHARMA BIOMEDICAL Co., Ltd.) en 100 ml de agua purificada y después la solución se diluyó 4 veces con agua purificada. Después la solución (a partir de ahora en este documento, solución de bloqueo) se añadió a 100 µl/pocillo y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió suero diluido 1000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después

se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para la reacción. Después de lavar 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (a partir de ahora en este documento, PBS-T) que contenía Tween20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadió un anticuerpo anti-IgG humana modificado con HRP (conjugado HRP-anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) humana: Zymed Laboratories) diluido 10000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para la reacción. Después de lavar 3 veces con PBS-T, se añadió sustrato HRP TMB (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE) a 100 µl/pocillo y después se realizó un reacción de enzima-sustrato a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de ácido sulfúrico 0,5 M (Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo para detener la reacción y después se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplaca. Se inmovilizó un antígeno de ovoalbúmina ajustado a 50 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato y después se usó como control positivo. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era tan elevada como de 0,45 de promedio sobre los resultados para 7 sujetos sanos en el caso del antígeno de ovoalbúmina, pero no se detectó absorbancia (0) en el caso del polipéptido anterior.

De una manera similar a la anterior, 17 muestras de suero (adquiridas de ProMedDx) de pacientes con cáncer maligno de mama se sometieron adicionalmente a medición del título de anticuerpo IgG en suero que reaccionaba específicamente con la proteína antigénica de cáncer obtenida de seres humanos (la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 3). Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era tan elevada como de 0,48 en el caso del polipéptido anterior, de promedio sobre los resultados para 17 pacientes con cáncer de mama.

Además, con el uso del polipéptido (SEC ID N° 8) de CAPRIN-1 canina preparado en el Ejemplo 2 y un anti-IgG humana anticuerpo, se midió el título de anticuerpo IgG humano en suero que reaccionaba específicamente con el polipéptido de una manera similar a la anterior. Como resultado, mientras el promedio de los resultados para 7 sujetos sanos fue de 0,04, el promedio de los resultados para 17 pacientes con cáncer de mama fue tan elevado como de 0,55.

Basándose en los resultados anteriores, se demostró que el cáncer en seres humanos puede detectarse también mediante esta técnica.

Ejemplo 5: Diagnóstico de cáncer a través de la medición de polipéptido antigénico

Con el uso del anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 43) obtenido en el Ejemplo 3 (1) y cada anticuerpo monoclonal contra la proteína CAPRIN-1 obtenida en el Ejemplo 3 (2) en combinación, se detectó el propio polipéptido antigénico contenido en muestras (suero derivado de organismo vivo que alberga cáncer) de reacción positiva tras el diagnóstico de cáncer usando el polipéptido de CAPRIN-1 en el Ejemplo 4 (1)-(3) por ELISA tipo sándwich. El anticuerpo policlonal se usó como anticuerpo primario y cada anticuerpo monoclonal se usó como anticuerpo secundario. Se midió el nivel sérico de proteína de la proteína que reaccionaba específicamente con cada uno de los anticuerpos anteriores.

El anticuerpo primario se inmovilizó añadiendo el anticuerpo policlonal diluido a una concentración de 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a placas de inmovilización amino de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después agitando las placas a temperatura ambiente durante 2 horas. El bloqueo se realizó añadiendo una solución 50 mM de tampón bicarbonato sódico (pH 8,4) (a partir de ahora en este documento, solución de bloqueo) que contenía BSA al 0,5 % (albúmina sérica bovina, Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo y después agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió un suero derivado de organismo que albergaba cáncer diluido usando la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después los resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas para la reacción. La velocidad de dilución en ese momento se ajustó con serie de dilución de factor 10 (factor 10 - 1000). Después de lavar 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (a partir de ahora en este documento, PBS-T) que contenía Tween20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadió cada anticuerpo monoclonal como anticuerpo secundario diluido a una concentración de 1 µg/ml con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después los resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora para la reacción. Después de lavar 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (Invitrogen Corporation) como anticuerpo terciario diluido 5000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar 3 veces los pocillos con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar durante 15 - 30 minutos para la reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción y después se midió la absorbancia a 450 nm usando un espectrómetro de absorción.

Como resultado, cuando se usaron los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 10 que reaccionaban con las superficies de células cancerosas como anticuerpos secundarios, se detectaron valores de absorbancia (niveles de polipéptido) de 0,3 o mayores para todas las muestras de perros que albergaban cáncer y gatos que albergaban cáncer con cáncer de mama, melanoma maligno y similares, pero no se detectaba absorbancia para perros sanos y gatos sanos. Por otro lado, cuando se usaron anticuerpos monoclonales que reaccionaban con la propia proteína CAPRIN-1 pero que no reaccionaban con las superficies de células cancerosas como anticuerpos secundarios, se detectaron niveles de

polipéptido para todas las muestras, pero los valores de absorbancia fueron todos de 0,05 o menores, que eran inferiores que los resultados para combinaciones de anticuerpos que reaccionaban con las superficies de células cancerosas.

5 Por lo tanto, el cáncer se puede diagnosticar también mediante esta técnica que implica la detección de polipéptidos antigénicos usando anticuerpos contra CAPRIN-1.

Aplicabilidad industrial

10 La presente invención es industrialmente útil para el diagnóstico o detección del cáncer.

10 TEXTO LIBRE DE LISTA DE SECUENCIAS

SEC ID Nº 31 - 42: cebadores

15 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

20 <120> Polipéptidos y Métodos para Diagnosticar Cánceres

<130> PH-4052-PCT

<150> JP 2008-202320

25 <151> 05-08-2008

<160> 63

<170> PatentIn versión 3.1

30 <210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

35 <220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<223>

40 <400> 1

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg	60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala	
15 20 25 30	
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc	327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr	
35 40 45	
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac	375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp	
50 55 60	
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac	423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr	
65 70 75	
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat	471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp	
80 85 90	
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa	519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys	
95 100 105 110	
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca	567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr	
115 120 125	
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa	615

Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu		
			130					135					140				
cag	aaa	cgt	tta	aaa	act	gta	ott	gag	cta	cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa		663
Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys		
			145				150					155					
ttg	gga	gat	gat	gaa	gtg	cgg	act	gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga		711
Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly		
	160					165					170						
gtg	cca	ata	ttg	tcc	gaa	gag	gag	ttg	tca	ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tat		759
Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr		
	175				180					185					190		
aag	cta	gta	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gaa	cag		807
Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln		
				195				200						205			
tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ctg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa		855
Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu		
			210					215					220				
aaa	cct	gta	tgt	gga	acc	acc	tat	aaa	gtt	cta	aag	gaa	att	gtt	gag		903
Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu		
		225					230					235					
cgt	gtt	ttt	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat		951
Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn		
	240					245					250						
ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	gca	gtt	gaa	gac		999
Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp		
	255				260					265					270		
cag	gta	cct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gca	gaa	gag	tac	act	gag	caa		1047
Gln	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln		
				275					280					285			
agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	cag	ttc	atg	gca	gaa		1095
Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu		
			290					295					300				
aca	cag	ttc	acc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt		1143
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val		
		305					310						315				
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca		1191
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala		
		320				325						330					
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca		1239
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala		
				340						345					350		
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg		1287
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met		
				355				360						365			
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat		1335
Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn		
			370					375					380				
cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	cct	atg	aat	cca	aca		1383
Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr		

385	390	395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu 400 405 410			1431
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr 415 420 425 430			1479
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln 435 440 445			1527
ccc ttg tac oag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu 450 455 460			1575
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr 465 470 475			1623
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln 480 485 490			1671
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510			1719
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc oca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525			1767
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln 530 535 540			1815
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln 545 550 555			1863
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570			1911
ggt tcc oca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590			1959
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605			2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620			2055
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635			2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650			2151

cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655 660 665 670	
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675 680 685	
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa	2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln	
690 695 700	
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca	2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705	
aaaacacact ggccagtgt ccataatattg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaaggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttaactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctoga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcaactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccataatca cacatataag gctggotacc agctttgaca	2889
cagcaactgtt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc acaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggactatc taccattcct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggatcttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaatc acggacagta gtttcagttc tgatggata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagt gttatcttgaa acactgggtg tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc cctgcccaggt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtactt gcaactatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt	3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataatcc ctcccttag atgcataggg	3669
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg	3729
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct	3789

tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatocccact ttaagcaaag gctactaagt 3849
 taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcctt 3909
 ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969
 tggagttttt gctggttttg taacctacca aatggatag gctggtgaac attocacatt 4029
 caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
 aaaataagtt cttgactttt ctcagtgtgt gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149
 ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaataga 4209
 catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
 atttgtggtt tactgggtaa tocctagat atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
 atttgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509
 actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaaactat aatttttctt 4569
 tttttgggta ttttaaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
 tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
 ctgaatcctg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
 ctttttggtt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaagggt agaatgttat 4929
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
 aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
 atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc ctttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcttaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
 atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcogaa ttcaaaccct 5289
 tcattttatg ttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagat tgcccttgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaact gcaaaaagact agtgaatggt 5529
 taaaattaca ctagattaa taatatgaaa gtc 5562

5 <210> 2
 <211> 709
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala
 35 40 45

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys
 50 55 60

Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu
 65 70 75 80

Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
 85 90 95

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

Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys
 115 120 125

Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys
 130 135 140

Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly
 145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro
 165 170 175

Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu
 180 185 190

Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu
 195 200 205

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
 210 215 220

Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
 225 230 235 240

Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
 245 250 255

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

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
 515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
 530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
 545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
 565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
 580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
 595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
 610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
 625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
 645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
 660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
 675 680 685

Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn
 690 695 700

Thr Gln Gln Val Asn
 705

- <210> 3
- <211> 3553
- 5 <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (190)..(2274)
- <223>
- <400> 3

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg 60

ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccga cggagcgcgc gacactgccc 120

ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc 180

gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
 1 5 10

tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg 279
 Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
 15 20 25 30

gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc 327
 Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
 35 40 45

ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac 375
 Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
 50 55 60

aag aaa ctt ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac 423
 Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
 65 70 75

cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat 471
 Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
 80 85 90

gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa 519
 Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
 95 100 105 110

gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca 567
 Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
 115 120 125

ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa 615
 Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
 130 135 140

cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa 663
 Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
 145 150 155

ttg gga gat gat gaa gtg ccg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga 711
 Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
 160 165 170

gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat 759
 Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr
 175 180 185 190

aag cta gta gac cct gaa ccg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag 807
 Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln
 195 200 205

tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa 855
 Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu
 210 215 220

aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag 903
 Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu
 225 230 235

cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat	951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn	
240 245 250	
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac	999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp	
255 260 265 270	
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa	1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln	
275 280 285	
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa	1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu	
290 295 300	
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt	1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val	
305 310 315	
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca	1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala	
320 325 330	
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca	1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala	
335 340 345 350	
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg	1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met	
355 360 365	
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719

Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525	1767
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln 530 535 540	1815
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln 545 550 555	1863
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570	1911
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590	1959
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605	2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620	2055
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690	2294
ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt	2354
tccagacttg ttgctagggg ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc	2414
caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac	2474
tagaacatat tctcttotca gaaaaagtgt tttccaact gaaaattatt tttcaggtcc	2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg	2594
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc	2654
tattatattt tagggccaga cacccttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga	2714

ES 2 471 379 T3

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774
 gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834
 agctataactt aaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttga 2894
 aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954
 gtagtctgaa attcctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggttcc 3014
 ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat 3074
 ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134
 cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194
 tgttctttcc cacctttag catattogat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254
 tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314
 gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gtttccattc tgggtgctttt 3374
 attaatTTTg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434
 atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494
 cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttgttga atgaatgaa 3553

<210> 4
 <211> 694
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4

5

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala
 35 40 45

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys
 50 55 60

Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu
 65 70 75 80

Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
 85 90 95

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

Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys

ES 2 471 379 T3

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

Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
385 390 395 400

Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
405 410 415

Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
420 425 430

Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
435 440 445

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
450 455 460

Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
465 470 475 480

Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
485 490 495

Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
500 505 510

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690

5 <210> 5
<211> 1605
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (46)..(1392)
<223>

<400> 5

gtcacaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt	57
Met Ala Leu Ser	
1	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
5 10 15 20	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
25 30 35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
40 45 50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
55 60 65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
70 75 80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
120 125 130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489

Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser			
		135					140						145					
gca	cct	aca	ggt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca			537
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala			
		150				155					160							
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat			585
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn			
		165			170					175					180			
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag			633
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln			
				185					190					195				
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag			681
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln			
			200					205						210				
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg			729
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu			
		215					220					225						
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	oga	gtc	cag			777
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln			
		230				235						240						
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca			825
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser			
		245			250					255				260				
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca			873
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala			
				265					270					275				
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	ggt	tgc			921
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys			
			280					285					290					
cct	cca	ggt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	ggt	cct			969
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro			
		295					300					305						
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	tca	tcc	aca	agt	gag			1017
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu			
		310				315					320							
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag			1065
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu			
					330					335					340			
caa	oga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct			1113
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser			
				345				350						355				
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct			1161
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser			
			360					365					370					
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt			1209
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser			
		375					380					385						
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc			1257
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe			

ES 2 471 379 T3

390	395	400	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa			1305
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys			
405	410	415	420
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag			1353
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
	425	430	435
cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca			1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys			
	440	445	
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgta			1462
ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg			1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg			1582
gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa			1605

<210> 6
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 6

ES 2 471 379 T3

Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg
 1 5 10 15

Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr
 20 25 30

Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val
 35 40 45

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

Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu
 65 70 75 80

Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile
 85 90 95

His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr
 100 105 110

Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn
 115 120 125

Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu
 130 135 140

Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
 145 150 155 160

Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr
 165 170 175

Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
 180 185 190

Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
 195 200 205

Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 210 215 220

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

Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe
 245 250 255

Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala
 260 265 270

Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro
 275 280 285

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

Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser
 305 310 315 320

Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser
 325 330 335

His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln
 340 345 350

Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu
 355 360 365

Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro
 370 375 380

Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met
 385 390 395 400

ES 2 471 379 T3

Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro
405 410 415

Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser
420 425 430

Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys
435 440 445

<210> 7
<211> 4154
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1) .. (2154)
<223>

<400> 7

ES 2 471 379 T3

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	48
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala 20 25 30	96
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln 35 40 45	144
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln 50 55 60	192
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys 65 70 75 80	240
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu 85 90 95	288
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn 100 105 110	336
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser 115 120 125	384
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu 145 150 155 160	480
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	528

ES 2 471 379 T3

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

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt ogt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	
675 680 685	

ES 2 471 379 T3

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc	2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro	
690 695 700	
aac aga ggg atg cgg caa atg aac act cag caa gtg aat taa	2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705 710 715	
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccaa aaaacacact ggccagtgta ccataatatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact	2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag	2334
gaaactatct ttattctgca tgttcttctt aagcgtcacc ttgagccttg cacatgatac	2394
tcagattcct cacccttgcg taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc	2454
atagttatct gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca	2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaagtgt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgg	2574
agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt	2634
ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg	2694
gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca	2754
catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaasa tgcaaaaatt	2814
gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc	2874
cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct	2934
gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt	2994
cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata	3054
tctaattgat aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta	3114
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa	3174
gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aatgacaga cagtagtttc	3234
agttctgatg gtataagcaa aacasataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca	3294
ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat	3354
tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct	3414
aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg	3474
agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagt tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc	3534
tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgctt atgaacttaa tgctgcttgt catattccac	3594
tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacagcaag gctatactaa tactaagtta	3654
atggtatctt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt	3714
ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaca	3774
ttcattgcta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg	3834
ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa	3894

ES 2 471 379 T3

```
tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggtgt ggtacatcat 3954
attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctccogt 4014
tgtgcgcttt aaatgacatc tgctgggat gtaccacaac catatggttag ctgtatttta 4074
tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
tcctatatat aaaactaat 4154
```

5 <210> 8
<211> 717
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 8

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
 35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
 50 55 60

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

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
 85 90 95

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
 100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

ES 2 471 379 T3

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

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

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

5 <210> 9
<211> 4939
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1) .. (2109)
<223>

<400> 9

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

ES 2 471 379 T3

195	200	205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac			672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp			
210	215	220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca			720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala			
225	230	235	240
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc			768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser			
245	250	255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca			816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser			
260	265	270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca			864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala			
275	280	285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat			912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn			
290	295	300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag			960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln			
305	310	315	320
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag			1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln			
325	330	335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg			1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu			
340	345	350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag			1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln			
355	360	365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca			1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser			
370	375	380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca			1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala			
385	390	395	400
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc			1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys			
405	410	415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct			1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro			
420	425	430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag			1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu			
435	440	445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag			1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu			
450	455	460	

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 485 490 495	1488
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 500 505 510	1536
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe 515 520 525	1584
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys 530 535 540	1632
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tot agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560	1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575	1728
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590	1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640	1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655	1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670	2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685	2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690 695 700	2109
tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgtttagaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga	2229

aatgctctgt ttctaaaact tctottgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349
ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgttttttagg aagtacttac 2409
tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
caataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa 2649
aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
ttotggtttt ttttctotta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc 2769
tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
tacaagtcat tatacaattt tgaatgttat gtagtctctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
ggtctgtttt tcattctggg gottttatta attttgatag tatgatgta cttaactactg 3249
aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
cttcaactgt gtatctattt ccaacgectg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaatactcc attagctcta 3429
ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcag acaactcca ggacaggtga 3489
acactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgccc acatgottct 3549
tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaag aaaaaccaa 3609
tgcatttttt gtcttctagg tctgtggagg cccccaagac ccaacagagg gatgcogcaa 3669
atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttatct tgcattgtct tcttaagcgt 3909
catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa 3969
tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029
acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaa tggttaattga 4089
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209

atgggcoctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269
 ccaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389
 aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509
 ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcttcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
 ttggtacagc tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629
 tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tcctatctt 4749
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
 ttataaaaagt tgtatcttga aacactgggt ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
 ccatgcattg ttagtgtttc agatcttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929
 tgcatttatc 4939

<210> 10
 <211> 702
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 10

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

ES 2 471 379 T3

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

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

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690 695 700

5 <210> 11
<211> 3306
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(2040)
<223>

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aqa gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	

ES 2 471 379 T3

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

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca ggg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa daa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	

tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac 2070
 Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
 675

aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag 2130

agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc 2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt 2250

ttattctgca tgttcttctc aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagatctcc 2310

cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttattt 2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc 2430

cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg 2490

gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa 2550

acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct 2610

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaacaaca catgtaaatt 2670

gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat 2730

tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta 2790

cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact 2850

tttgtaagga ttgtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct 2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat 2970

aatcataaca ctcttggta catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag 3030

atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3090

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg 3150

gtataagcaa acaaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaca ctggtgttca 3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggta 3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc 3306

<210> 12
 <211> 679
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 12

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
 35 40 45

10

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
 50 55 60

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

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
 85 90 95

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
 100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

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

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

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

ES 2 471 379 T3

atg	ccg	tcg	gcc	acc	agc	ctc	agc	gga	agc	ggc	agc	aag	tcg	tcg	ggc	48
Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1				5					10					15		
ccg	ccg	ccc	ccg	tcg	ggt	tcc	tcc	ggg	agc	gag	gcg	gcg	gcg	gcg	gcg	96
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
			20					25						30		
ggg	gcg	gcg	ggg	gcg	gcg	ggg	gcc	ggg	gcg	gct	gcg	ccc	gcc	tcc	cag	144
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	
		35					40					45				
cac	ccc	gcg	acc	ggc	acc	ggc	gct	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	192
His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	
	50					55					60					
atc	ctc	ggg	gtg	atc	gac	aag	aaa	ctc	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	240
Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	
65					70					75					80	
ggc	aag	ctt	gat	gat	tac	cag	gaa	cga	atg	aac	aaa	ggg	gaa	agg	ctt	288
Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	
				85					90						95	

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

act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg saa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872

Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
610						615					620					
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
625					630					635					640	
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	
				645					650						655	
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	
			660					665							670	
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	2064
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	
			675					680							685	
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	2112
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	
			690			695						700				
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa			2154
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn				
			705			710										
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgccca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg											2214
ttaccagaag	agttattatc	tatttgact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat											2274
tgtcagc																2281

<210> 14
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 14

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

10

ES 2 471 379 T3

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
 100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

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

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln

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

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 705 710 715

<210> 15
 <211> 3386
 <212> ADN
 <213> *Bos taurus*

<220>
 <221> CDS
 <222> (82)..(2208)
 <223>

<400> 15

cgcgctctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctattgt ccttactacc gctattttatt 60

ctctcccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc 111
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser
 1 5 10

ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat 159
 Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn
 15 20 25

gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc 207
 Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr
 30 35 40

ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg 255
 Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val
 45 50 55

atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat 303
 Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp
 60 65 70

gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag 351
 Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln
 75 80 85 90

ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt 399
 Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe

5

10

15

ES 2 471 379 T3

					95						100						105									
					gca	aaa	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agc	caa	gat	att	cag						447
					Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln						
					110					115					120											
					aaa	aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gag	cag	ctt	atg	aga	gag	gaa						495
					Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu						
					125					130					135											
					gct	gaa	cag	aaa	cgt	tta	aaa	aca	gta	ctt	gag	ctg	cag	tat	gtt	ttg						543
					Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu						
					140					145					150											
					gac	aaa	cta	gga	gat	gat	gaa	gtg	aga	act	gac	ctg	aag	caa	ggt	ttg						591
					Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu						
					155					160					165					170						
					aat	gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gaa	gag	gag	ttg	tcg	ttg	tta	gat	gag						639
					Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu						
					175					180					185											
					ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cga	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat						687
					Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn						
					190					195					200											
					gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ttg	ctg	gaa	gga						735
					Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly						
					205					210					215											
					aag	gaa	aaa	oct	gta	tgt	gga	aca	act	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att						783
					Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile						
					220					225					230											
					gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac						831
					Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His						
					235					240					245					250						
					cag	aat	ggt	ctg	tgt	gag	gaa	gag	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	aca	gtt						879
					Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val						
					255					260					265											
					gaa	gac	cag	gca	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gtg	gaa	gaa	tat	act						927
					Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr						
					270					275					280											
					gaa	caa	aat	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	caa	ttt	atg						975
					Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met						
					285					290					295											
					gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gat	tgg						1023
					Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp						
					300					305					310											
					aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag						1071
					Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln						
					315					320					325					330						
					gct	gca	tct	cct	tca	gta	cca	gaa	ccc	cac	tct	ttg	acc	cca	gtg	gct						1119
					Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala						
					335					340					345											
					caa	gcc	gat	ccc	ctc	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	cag	gac	ctt	atg	gca						1167
					Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala						
					350					355					360											

caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt 1215
 Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe
 365 370 375

gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat 1263
 Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn
 380 385 390

cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat 1311
 Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His
 395 400 405 410

tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa 1359
 Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu
 415 420 425

gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca 1407
 Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala
 430 435 440

tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa 1455
 Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln
 445 450 455

aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac 1503
 Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp
 460 465 470

cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg 1551
 Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val
 475 480 485 490

ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta 1599
 Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val
 495 500 505

aat gca gct cca ttc caa toc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc 1647
 Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala
 510 515 520

cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag 1695
 Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln
 525 530 535

tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta 1743
 Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val
 540 545 550

gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act 1791
 Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr
 555 560 565 570

tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag 1839
 Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln
 575 580 585

cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat 1887
 Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr
 590 595 600

tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc 1935
 Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly
 605 610 615

ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat	1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr	
620 625 630	
gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat	2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr	
635 640 645 650	
aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg	2079
Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg	
655 660 665	
gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca	2127
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro	
670 675 680	
cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg	2175
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly	
685 690 695	
atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt	2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgtttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc	2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccttagagtc	2588
attcagtggt aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga	2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac	2708
atntagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tggtgccagc	2768
cttaggcttg acacggcagt gttcacccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg	2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt	2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc	2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga	3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc	3068
cttggatctt gctgtattgt cacctaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat	3128
aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag	3188
acatcaaagc cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3248
gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacagt cagtgtttc acttctgatg	3308
gtataagcaa acaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3368
aaaaaaaaaa aaaaaaaa	3386

<210> 16
<211> 708
<212> PRT
<213> *Bos taurus*

5

<400> 16

ES 2 471 379 T3

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ala Gly Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu
165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

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

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn
 515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn
 530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
 545 550 555 560

Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
 565 570 575

Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
 580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
 595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
 610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
 625 630 635 640

Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser
 645 650 655

Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn
 660 665 670

Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly
 675 680 685

Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr
 690 695 700

Gln Gln Val Asn
 705

<210> 17
<211> 3150
<212> ADN
<213> *Equus caballus*

5

<220>
<221> CDS

<222> (1) .. (1917)
<223>

10

<400> 17

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

				245					250				255				
cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	tct	cct	tca	gta	ccg	gag	ccc	cac	tct		816
Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser		
			260					265					270				
ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta		864
Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val		
		275					280						285				
cag	gac	ctt	atg	gcg	caa	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat		912
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp		
	290					295					300						
tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct		960
Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser		
305					310					315					320		
gca	cag	cct	atg	aat	cca	gca	cag	aat	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt		1008
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val		
				325					330					335			
tgc	cct	cca	gtt	cat	gct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt		1056
Cys	Pro	Pro	Val	His	Ala	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val		
			340					345					350				
cct	gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt		1104
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser		
		355					360					365					
gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca		1152
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr		
	370					375					380						
gag	caa	cga	ccg	caa	aag	gaa	ccg	act	gac	cag	atc	cag	gca	aca	atc		1200
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Thr	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile		
385					390				395						400		
tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct		1248
Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala		
				405					410					415			
tct	cag	cct	cag	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cct	tta	cac	agc		1296
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser		
			420					425					430				
agt	ggg	atc	aat	gta	aat	gca	gcg	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg	gtg		1344
Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val		
		435				440						445					
ttc	aac	atg	aat	gcc	ccg	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta		1392
Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu		
	450					455					460						
aaa	cag	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agc	tat	aac	cag	agc	ttt	tcc	agt		1440
Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser		
465				470					475					480			
ccg	cct	cac	caa	gta	gag	cag	aca	gag	ctt	ccg	caa	gag	cag	ctt	cag		1488
Pro	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Pro	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln		
			485						490					495			
acg	gtg	gtt	ggt	act	tac	cat	gct	tcc	caa	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg		1536
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Ala	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val		
			500					505					510				

acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt 1584
 Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
 515 520 525

agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc 1632
 Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
 530 535 540

cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga 1680
 Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
 545 550 555 560

ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tgg ttc tct aac act cca 1728
 Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
 565 570 575

aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc ogg gac tac tct 1776
 Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
 580 585 590

ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg 1824
 Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
 595 600 605

cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga 1872
 Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
 610 615 620

ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa 1917
 Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 625 630 635

tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt 1977

taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg 2037

ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg 2097

aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcctc ttgagccttg cacatgatac 2157

tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatac 2217

tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat 2277

ctacaaatca gccctagagt ttcatggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag 2337

gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat 2397

taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca 2457

tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcctcctct ggccaaacga ctgtgggtaa 2517

aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaatgcaaa 2577

attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat 2637

ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct 2697

tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct 2757

gttgetaatc cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa 2817

tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt 2877

taaaaggaaa agatatcaaa tgcctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937
 aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997
 ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa 3057
 acactggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117
 catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

<210> 18
 <211> 638
 <212> PRT
 <213> *Equus caballus*

5

<400> 18

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

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

Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
 210 215 220

Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
 225 230 235 240

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
 245 250 255

Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 260 265 270

Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
 275 280 285

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
 290 295 300

Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
 305 310 315 320

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
 325 330 335

Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
 340 345 350

Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
 355 360 365

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
 370 375 380

Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
 385 390 395 400

Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
 405 410 415

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
 420 425 430

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
 435 440 445

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu
 450 455 460

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser
 465 470 475 480

Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln
 485 490 495

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val
 500 505 510

Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
 515 520 525

Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
 530 535 540

Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
 545 550 555 560

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
 565 570 575

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
 580 585 590

Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
 595 600 605

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
 610 615 620

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 625 630 635

ES 2 471 379 T3

<210> 19
<211> 6181
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<220>
<221> CDS
<222> (179) .. (2302)
<223>

10

<400> 19

```
gctggctggc taagtcctc ccgcgccggc tcttgtcca ctaggagcag ctcagagccg      60  
cggggacagg gcgaagcggc ctgogcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca      120  
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg      178
```


atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	
115 120 125	
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994

Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	ggt	gaa		1042
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275					280					285					
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc		1090
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
	290					295					300						
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	ggt	gaa	aca	ggt	gag		1138
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305					310					315					320		
ggt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc		1186
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330					335			
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg		1234
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345					350				
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat		1282
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr		
		355					360					365					
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat		1330
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp		
	370					375					380						
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat		1378
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp		
385					390					395					400		
atg	cct	cag	ctg	ggt	tgc	cct	cag	ggt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc		1426
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala		
				405					410					415			
caa	tct	aat	caa	ggt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	ggt	cct	ttg		1474
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu		
			420					425					430				
ggt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag		1522
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln		
		435					440					445					
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag		1570
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln		
		450				455					460						
att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca		1618
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser		
465					470					475					480		
tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt		1666
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser		
				485					490					495			
aaa	cct	ttg	cau	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag		1714
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln		
			500					505					510				
tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat		1762
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn		

515	520	525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac		cag gcc act tat aac	1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr		Gln Ala Thr Tyr Asn	
530	535	540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa			1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln			
545	550	555	560
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac			1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp			
565	570	575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac			1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn			
580	585	590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta			2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val			
595	600	605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg			2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg			
610	615	620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca			2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser			
625	630	635	640
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct			2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala			
645	650	655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc			2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe			
660	665	670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt			2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg			
675	680	685	
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag			2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln			
690	695	700	
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact			2342
Gln Val Asn			
705			
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg			2402
aaacttattg taaagggact gtttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt			2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat			2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat			2582
tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg			2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg			2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta			2762
gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac			2822

caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
 ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacacac tgtaaattgc tctttagtag 2942
 tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
 atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggtctgtg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
 tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttggtea catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccogtat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttggg ttatgtctag tagctgtttc 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgtt ttgaattctc tcttttctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgctc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttgga acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagcog 3902
 gtatcagcta ctcaasacaa ttctcagata ttcactatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgccttataaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt atttattgg gatggataaa atgtttggg tttattggat 4262
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctaccaa agttagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtttgac 4442
 ttgtttattt ttttaagttg ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagatc 4622
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggg caagtgtgta 4682
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742

aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgottagg gccattttat taccagggcc 4862
 ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
 tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
 ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcgagc aaccagtttc taagtgcaga 5102
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac 5162
 ttaaggaat agggatttgt agcttaggot gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
 acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
 caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgctcct tgaagagaga 5462
 agaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtagcact 5522
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatate tctttagcga gacaacctga 5702
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
 tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
 tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgggaagc 6062
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttg ggggggggtg gccagaatag 6122
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

<210> 20
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 20

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln

10

ES 2 471 379 T3

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

ES 2 471 379 T3

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
 545 550 555 560

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
 645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
 660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
 675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
 690 695 700

Gln Val Asn
 705

5 <210> 21
 <211> 6141
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (139)..(2262)
 <223>

<400> 21

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gccagcccgc tgagcgtttt gtcccgcgtc      60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                20                25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc gcc      267
    
```

15

Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly		
		30					35					40					
acc	ggc	gcc	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc		315
Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile		
	45					50				55							
gac	aag	aaa	ctt	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggt	aaa	ctt	gat	gat		363
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp		
60				65						70				75			
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg		411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu		
			80						85					90			
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca		459
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala		
			95					100					105				
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa		507
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys		
		110					115					120					
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca		555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala		
	125					130					135						
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat		603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp		
140					145					150					155		
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt		651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser		
			160						165					170			
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc		699
Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe		
			175					180						185			
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag		747
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu		
		190					195						200				
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa		795
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys		
	205					210					215						
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt		843
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val		
220					225					230					235		
gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa		891
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln		
			240						245					250			
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag		939
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
			255					260					265				
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag		987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu		
		270					275						280				
caa	agt	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca		1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala		

285		290		295		
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca						1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr						
300		305		310		315
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct						1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala						
		320		325		330
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag						1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln						
		335		340		345
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa						1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln						
		350		355		360
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa						1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu						
		365		370		375
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct						1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro						
		380		385		390
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct						1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser						
		400		405		410
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc						1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala						
		415		420		425
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct						1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser						
		430		435		440
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg cgg cag aaa						1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys						
		445		450		455
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag						1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln						
		460		465		470
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc						1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe						
		480		485		490
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat						1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn						
		495		500		505
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca						1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro						
		510		515		520
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac						1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr						
		525		530		535
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa						1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu						
		540		545		550
						555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tog aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg cgg Ala Pro Arg Gly Arg Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro 685 690 695	2235
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705	2282
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct ccttttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactattt ttattctgca	2462
tgtttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttag	2582
agtggttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642
ccotagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702
aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca	2762
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggtcgg	2822
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca	2882
tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct	2942
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg	3002

ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgta ttcctcacca taattgcatt gtcacacta 3122
 atccttgat ctgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt 3242
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttgg 3482
 ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542
 ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt 3662
 ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
 ctgcttgctc cattccattt tatgtcatgg agaataatt ccacttgta acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
 ttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcacatta 3902
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg 4082
 gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgcttataaa 4142
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa 4202
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataattt 4262
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agttagggc agaaggtgta 4382
 aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttc ttaagatctg 4562
 agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaagct tgtctagagg cagaagacct 4622
 tttgtttggt caagtgtgta tttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
 ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
 cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
 gccattttat taccagggcc ttaatttcc taaaagatg atttttttc atcctttctc 4862
 ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaatt 4922
 aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982

```

caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaaggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatcogac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgcctct tgaagagaga agaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtotgttgt gaagcttgag cagtttctctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtcttaa ttcctctaa atactatatac 5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgaactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttctcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

<210> 22
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 22

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1           5           10           15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
          20           25           30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
          35           40           45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
          50           55           60

```

10

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val

325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

Gln Val Asn
705

- <210> 23
- <211> 6114
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (139) .. (2235)
- <223>
- <400> 23

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gccgcgccgc tgccgcgttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctectga cttgctggtc ttgtccttcc ctaccgcttt tttcactatcc    120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc          171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag          219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                20                25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc          267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
                30                35                40
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc          315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
                45                50                55
    
```


gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt asa ctt gat gat	363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	
60 65 70 75	
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg	411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	
80 85 90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca	459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	
95 100 105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa	507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	
110 115 120	
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca	555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	
125 130 135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat	603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	
140 145 150 155	
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt	651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	
160 165 170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc	699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	
175 180 185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag	747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	
190 195 200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa	795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys	
205 210 215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt	843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val	
220 225 230 235	
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa	891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln	
240 245 250	
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag	939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu	
255 260 265	
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag	987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu	
270 275 280	
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca	1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala	
285 290 295	
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca	1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr	
300 305 310 315	
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131

Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala		
				320					325					330			
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag		1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln		
			335					340					345				
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa		1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln		
			350				355					360					
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta		1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val		
	365					370					375						
tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg		1323
Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu		
	380				385					390					395		
gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa		1371
Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln		
				400					405					410			
gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca		1419
Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr		
			415					420					425				
agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct		1467
Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala		
		430					435					440					
acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca		1515
Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr		
	445					450					455						
ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct		1563
Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala		
	460				465					470					475		
gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac		1611
Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His		
				480					485					490			
agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg		1659
Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr		
			495					500					505				
gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	gaa	cca	gaa	acg		1707
Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr		
		510					515					520					
tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	cag	agt	ttt	tcc		1755
Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser		
	525					530					535						
agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	caa	gac	caa	ctg		1803
Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu		
	540				545				550					555			
caa	acg	gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa		1851
Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln		
				560					565					570			
gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca		1899
Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro		

	575		580		585		
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg							1947
Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly							
	590		595		600		
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat							1995
Ser Arg Gly Ala Arg Gly Ieu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn							
	605		610		615		
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tgg aac act							2043
Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr							
	620		625		630		635
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac							2091
Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr							
		640		645		650	
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct							2139
Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser							
		655		660		665	
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca							2187
Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro							
	670		675		680		
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa							2235
Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn							
	685		690		695		
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag							2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct cccttccagg aaacttattg taaagggact							2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag							2415
gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata							2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata							2535
atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct							2595
tggataaaat ctacaatcag ccotagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat							2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc							2715
tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt							2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa							2835
acgactgtga ttaaaacaca tgtaaatgct tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa							2895
gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg							2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact							3015
taacagtttc totgaacaat gacttacatg gggattggct ctgtttgtca ttctcacca							3075
taattgcatt gtcatacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata							3135
ggctactgat gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct							3195
cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccotttt							3255
aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg							3315

aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacaotggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgccctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag 3615
 cagtgaacta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaacctt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035
 tggtaacatc tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttgty tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaagggtga aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395
 ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg 4815
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tccaatgatt gtagtaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaaggty cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggytattgt 5115
 agcttaggct gatcatacco ttcatttcaa ccttaagcto tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtacttta gttttatoga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235

```

tttgccctta ctatcttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttg 5475
gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttgta tatttatttg taagtcttaa 5595
tttctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc 5715
aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
tttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

<210> 24
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 24

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1           5           10           15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20           25           30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35           40           45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50           55           60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65           70           75           80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85           90           95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100          105          110

```

10

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met
 370 375 380

Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val
 385 390 395 400

His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro
 405 410 415

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

Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro
 435 440 445

Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr
 450 455 460

Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln
 465 470 475 480

Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn
 485 490 495

Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn
 500 505 510

Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser
 515 520 525

Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln
 530 535 540

Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly
 545 550 555 560

Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His
 565 570 575

Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro
 580 585 590

Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg
 595 600 605

Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly
 610 615 620

Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr

ES 2 471 379 T3

625					630						635					640
Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	
				645					650						655	
Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	
			660					665					670			
Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	
		675					680					685				
Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn							
	690					695										

5 <210> 25
 <211> 3548
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (179)..(2257)
 <223>

<400> 25

gctggotggc taagtccctc ccgcgcgggc tcttgtocca ctaggagcag ctccagagccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccccac ggagcgcacg tctctgtttot caacgcagca	120
ccacccttgc ccccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg get tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562

Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr		
		115					120					125					
gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	gaa	cag	aag	cgc	tta	610	
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu		
	130					135					140						
aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	aag	ctg	gga	gat	gat	658	
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp		
145					150					155					160		
gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	gga	gtg	cca	ata	ttg	706	
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu		
				165					170						175		
tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	tac	aag	ctc	gta	gat	754	
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp		
			180					185						190			
cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	802	
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala		
		195					200					205					
tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	gaa	aag	cct	gtg	tgt	850	
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys		
	210					215					220						
gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	ggt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	898	
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln		
225					230					235					240		
tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	aat	ggg	ttg	tgt	gag	946	
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245					250						255		
gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	gac	cag	gta	gct	gaa	994	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265							270		
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	gtt	gaa	1042	
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275					280						285				
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	1090	
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
	290					295						300					
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	1138	
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305					310					315					320		
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc	1186	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330						335		
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg	1234	
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345					350				
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat	1282	
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	caa	Gly	Pro	Tyr		
		355					360					365					
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat	1330	
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp		

ES 2 471 379 T3

370		375		380		
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat						1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp						
385		390		395		400
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc						1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala						
		405		410		415
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg						1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu						
		420		425		430
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag						1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln						
		435		440		445
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag						1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln						
		450		455		460
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca						1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser						
		465		470		480
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt						1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser						
		485		490		495
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag						1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln						
		500		505		510
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat						1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn						
		515		520		525
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac						1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn						
		530		535		540
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa						1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln						
		545		550		560
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac						1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp						
		565		570		575
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac						1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn						
		580		585		590
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta						2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val						
		595		600		605
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg						2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg						
		610		615		620
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca						2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser						
		625		630		640

ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	
675 680 685	
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaa	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtccgcac taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
ggtgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atTTTTgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgTTTT tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgtTTTTa	2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atTTTTggaa cgagcttгаа catttatata	2597
aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agttttagct agagaaccat ttagaattga cataactaat	2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg	2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc	2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca	2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg	2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggtt ggccatgaca	3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa	3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcctctggg aaaaactctg	3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca	3197
tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gttcaacag catgtaaaaa	3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac	3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat	3377
gtcacttccct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca	3437
ggtacottgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca	3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a	3548

<210> 26
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 26

ES 2 471 379 T3

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

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

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
 545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
 565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
 580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
 595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
 610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
 625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
 645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
 660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
 675 680 685

Ile Leu Trp Trp
 690

ES 2 471 379 T3

<210> 27
<211> 3508
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5 <220>
<221> CDS
<222> (139)..(2217)
<223>

10 <400> 27

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgta      60
tctccccgta cgtctctctga cttgctggta ttgtccttcc ctcccgtttt tttctctctc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
```


gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	
		270					275					280				
caa	agt	gag	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	
	285					290					295					
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	
300					305					310					315	
ggt	gaa	aca	ggt	gag	ggt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	1131
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	
			320						325					330		
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	
			335					340					345			
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	
		350					355					360				
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	
	365					370					375					
aat	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	1323
Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	
380					385					390					395	
acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	ggt	tgc	cct	cag	ggt	cat	tct	1371
Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	
			400					405					410			
gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	ggt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	1419
Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	
			415					420					425			
aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	sca	gca	tct	1467
Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	
		430					435					440				
cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	cgg	cag	aaa	1515
Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	
	445					450					455					
gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	1563
Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	
460					465					470					475	
act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	1611
Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	
			480						485					490		
cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	1659
Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	
			495					500					505			
gca	gct	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	1707
Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	
		510					515					520				

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac 1755
 Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr
 525 530 535

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa 1803
 Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu
 540 545 550 555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac 1851
 Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr
 560 565 570

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa 1899
 His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln
 575 580 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac 1947
 Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr
 590 595 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg 1995
 Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu
 605 610 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat 2043
 Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp
 620 625 630 635

ggt tac cgc cct tca ttc tog aac act cca aac agt ggt tat tca cag 2091
 Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln
 640 645 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tot ggt tac cag cgg gat gga 2139
 Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly
 655 660 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga 2187
 Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly
 670 675 680

gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tccagctcc tatgtggagc 2237
 Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 685 690

ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacet gtttaggaata 2297

catttatott ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt 2357

catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaatcag 2417

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta 2477

aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa 2537

cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcatttat 2597

atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacct 2657

ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa 2717

ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat 2777

taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa 2837

aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg 2897

ES 2 471 379 T3

taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137
ttctatcca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct	3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg	3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt	3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga	3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgetgtatct attcccaacg	3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa	3497
aaaaaaaaa a	3508

<210> 28
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 28

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140

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

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
 545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
 565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
 580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
 595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
 610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
 625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
 645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
675 680 685

Ile Leu Trp Trp
690

5 <210> 29
<211> 2109
<212> ADN
<213> *Gallus gallus*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(2109)
<223>

<400> 29

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg	48
Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala	
1 5 10 15	
ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg	96
Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro	
20 25 30	
cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag	144
Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys	
35 40 45	
cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa	192
Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys	
50 55 60	
aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt	240
Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg	
65 70 75 80	
cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca	288
Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr	
85 90 95	
aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg	336
Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu	
100 105 110	
agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag	384
Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln	
115 120 125	
ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag	432
Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu	
130 135 140	
ctg cag ttc att ttg gac aag ttg ggt gac gat gaa gtg cgc agt gac	480
Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp	
145 150 155 160	
ttg aaa caa gga tca aat gga gta ccg gta ctg aca gag gag gaa ctg	528
Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu	

gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca 1344
 Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
 435 440 445

gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg 1392
 Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met
 450 455 460

tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca 1440
 Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala
 465 470 475 480

tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc 1488
 Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
 485 490 495

agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta 1536
 Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
 500 505 510

ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt 1584
 Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
 515 520 525

aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat 1632
 Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
 530 535 540

cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag 1680
 Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
 545 550 555 560

aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg 1728
 Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val
 565 570 575

gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc 1776
 Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
 580 585 590

aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca 1824
 Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
 595 600 605

cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga 1872
 Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
 610 615 620

ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg 1920
 Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
 625 630 635 640

aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca 1968
 Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
 645 650 655

aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga 2016
 Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
 660 665 670

caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga 2064
 Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
 675 680 685

ES 2 471 379 T3

cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa 2109
 Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
 690 695 700

<210> 30
 <211> 702
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

5

<400> 30

Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro
 20 25 30

Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
 35 40 45

Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
 50 55 60

Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
 85 90 95

Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
 100 105 110

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
 115 120 125

Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
 130 135 140

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
 145 150 155 160

Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu
 165 170 175

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met
 180 185 190

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp
 195 200 205

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys

210						215										220
Ala	Leu	Lys	Glu	Val	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Gln	Thr	Ser	Tyr	Phe	Asp	
225						230				235					240	
Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	
				245					250					255		
Pro	Thr	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	Thr	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Pro	
			260					265					270			
Ala	Glu	Glu	Phe	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	
		275					280					285				
Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Ser	Glu	Lys	Glu	
	290					295					300					
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	
305					310					315					320	
Gln	Gln	Gln	Thr	Gln	Ala	Thr	Ser	Pro	Pro	Val	Pro	Glu	Pro	His	Thr	
				325					330					335		
Leu	Thr	Thr	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	
			340					345					350			
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Met	Gln	Asp	
		355					360					365				
Ser	Met	Leu	Glu	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	
	370					375					380					
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Met	Pro	Gln	Met	Val	
385					390					395					400	
Cys	Pro	Pro	Val	His	Thr	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	
				405					410					415		
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	
			420					425					430			
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Met	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Thr	Thr	
		435					440					445				
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Ser	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Ser	Met	
	450					455					460					
Ser	Leu	Asn	Ala	Asp	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Thr	Ala	
465					470					475					480	

ES 2 471 379 T3

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
 485 490 495

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
 500 505 510

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
 515 520 525

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
 530 535 540

Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
 545 550 555 560

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val
 565 570 575

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
 580 585 590

Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
 595 600 605

Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
 610 615 620

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
 625 630 635 640

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
 645 650 655

Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
 660 665 670

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
 675 680 685

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
 690 695 700

<210> 31
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> cebador T3

<400> 31
 aattaaccct cactaaagg 20

5 <210> 32
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador T7

<400> 32
 taatacgact cactatagg 19

15 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> cebador

<400> 33
 aaggtttgaa tggagtgc 18

25 <210> 34
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> cebador

<400> 34
 tgctccttt caccactg 18

35 <210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> cebador de GAPDH

<400> 35
 gggctgcttt taactctg 18

45 <210> 36
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> cebador de GAPDH

<400> 36
 ccaggaaatg agcttgac 18

55 <210> 37
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> cebador

65

<400> 37
 catatggcat taagtcaaga tattcag 27

5 <210> 38
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador

<400> 38
 ggtacctttg cggcatccct ctg 23

15 <210> 39
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> cebador

<400> 39
 catatgccgt cggccaccag c 21

25 <210> 40
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> cebador

<400> 40
 ggtaccattc acttgctgag tg 22

35 <210> 41
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> cebador

<400> 41
 gagctcatgc cctcggccac cag 23

45 <210> 42
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> cebador

<400> 42
 ctcgagtaa ttcacttgct gag 23

55 <210> 43
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 43

65

Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln
 1 5 10

5 <210> 44
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 44

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

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu His Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr
 145

10
 15 <210> 45
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 45

Ala Val Leu Arg Cys Ser Arg Gly Leu Leu Val Ile Trp Ile Ser Asp
 1 5 10 15

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

Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser Val
 35 40 45

Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Arg Gln Pro
 50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser Trp Val Pro
 65 70 75 80

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Asn Val His Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Asn
 100 105 110

His Gly Ser Phe Leu Pro Ser Arg Ser Glu Gln Val Pro Ser Trp Arg
 115 120 125

Ser Asn Asn Arg
 130

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 46

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 1 5 10 15

Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg
 20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln
 35 40 45

Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 50 55 60

10

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser
65 70 75 80

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

Ile Lys Gln Ser Asp
115

<210> 47
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 47

Ser Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5 10 15

Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu
20 25 30

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
35 40 45

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

Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp
65 70 75 80

Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln
85 90

10

<210> 48
<211> 105
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

<400> 48

Gly Leu Phe Cys Ser Val Glu Arg Cys His Tyr Gln Leu Gln Ser Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Leu Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser Gly Asn
 20 25 30

Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser
 35 40 45

Ile Thr Lys Ser Cys Val Pro Asp Arg Phe Thr Arg Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Phe Val His Ala Asp Asp Leu Ile
 65 70 75 80

Phe Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro Ser Ser Ser
 85 90 95

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn
 100 105

<210> 49
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 49

Asp Ile Leu Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn
 1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile
 20 25 30

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 35 40 45

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
 50 55 60

Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 65 70 75 80

Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 85 90 95

Val Ser Ser Lys
 100

10

ES 2 471 379 T3

Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln
 20 25 30

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile
 35 40 45

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 65 70 75 80

Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 85 90 95

Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Asn
 115

<210> 52
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 52

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

<210> 53
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 53

5

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

10

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

100

105

<210> 56
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 56

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

10

<210> 57
 <211> 111
 <212> PRT

ES 2 471 379 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 57

Pro Ala Cys Leu Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser
 1 5 10 15

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro
 20 25 30

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly
 35 40 45

Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 50 55 60

Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr
 85 90 95

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 100 105 110

5

<210> 58

<211> 102

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 58

Arg Leu Pro Phe Tyr Ser Leu Glu Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg
 1 5 10 15

Ala Ser Lys Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn
 20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser
 35 40 45

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

Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala
 65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val
 85 90 95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn
 100

<210> 59
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 59

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
 1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile
 20 25 30

Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys
 35 40 45

Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 50 55 60

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 65 70 75 80

Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 85 90 95

Thr Val Ser Ser Lys
 100

10

<210> 60
 <211> 99

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 60

5

Thr Ile Leu Trp Arg Glu Gly Pro Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser
 1 5 10 15

Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro
 20 25 30

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 35 40 45

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 50 55 60

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70 75 80

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Glu Val Pro Ser Trp Arg
 85 90 95

Ser Asn Lys

<210> 61
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 61

Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly
 1 5 10 15

Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln
 20 25 30

Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser
 35 40 45

Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
 50 55

15

<210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 62

Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
 1 5 10 15

ES 2 471 379 T3

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

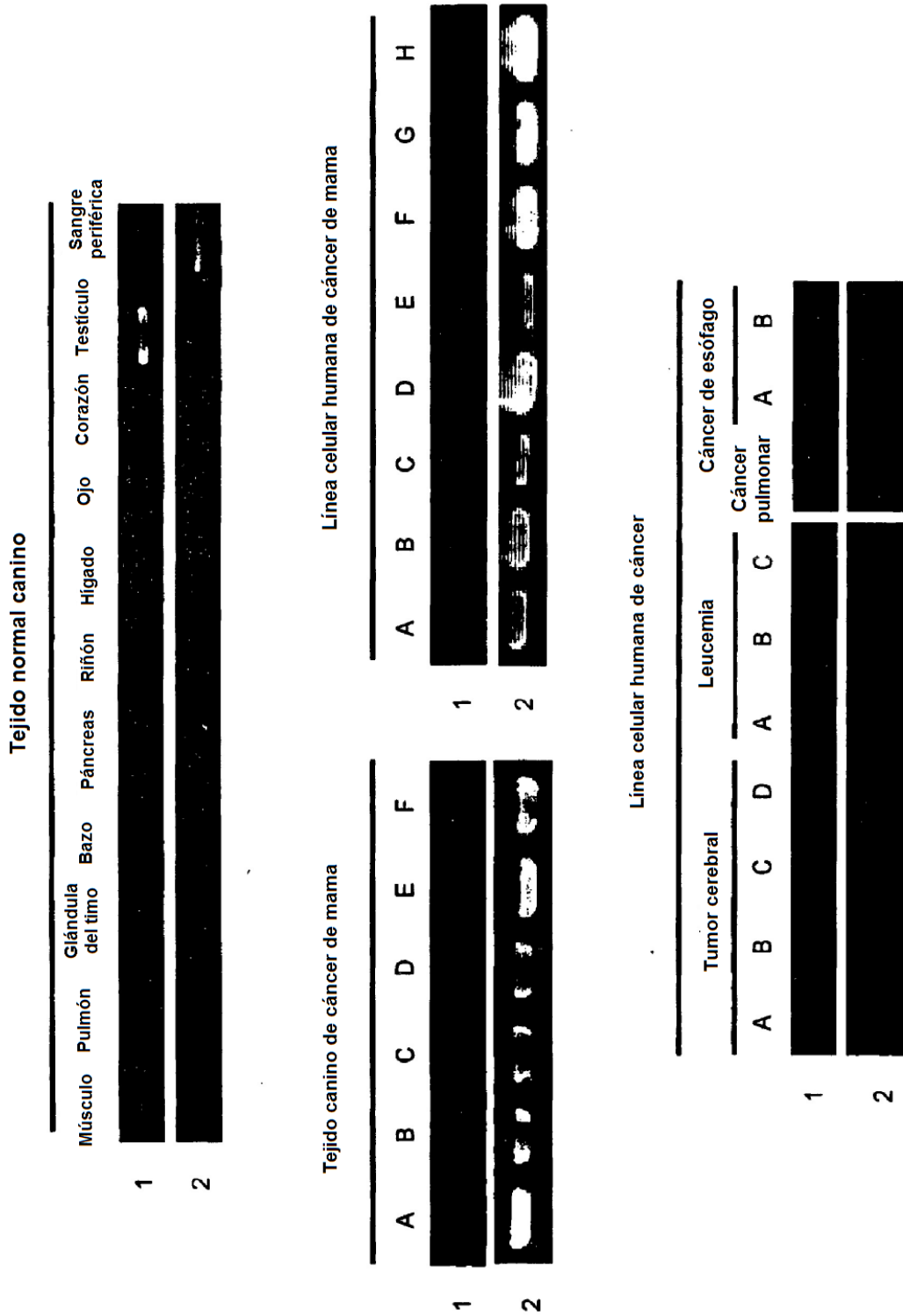
<400> 63

Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
1 5 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para detectar un cáncer, que comprende medir la expresión de un polipéptido que tiene una reactividad de unión mediante un reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N° 2 - 30 con numeración par en la lista de secuencias, en una muestra de suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico o efusión pleural separada de un organismo vivo, en el que la expresión del polipéptido se mide por inmunoensayo de un anticuerpo que puede estar contenido en la muestra de suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico o efusión pleural y se induce in vivo contra el polipéptido a medir.
- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido a medir es una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N° 2 - 30 con numeración par o un polipéptido que tiene un 85 % o más de identidad de secuencia con la proteína CAPRIN-1.
- 15 3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el organismo vivo es un ser humano, un perro o un gato.
- 20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el organismo vivo es un perro y el polipéptido a medir tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en una cualquiera de las SEC ID N° 2 - 30 con numeración par.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el organismo vivo es un perro y el polipéptido a medir tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N° 6, 8, 10, 12 o 14.
- 25 6. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el organismo vivo es un ser humano y el polipéptido a medir tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N° 2 o 4.
- 30 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el cáncer es al menos un tipo de cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en tumor cerebral, carcinoma de células escamosas de la cabeza, el cuello, el pulmón, el útero o el esófago, melanoma, adenocarcinoma del pulmón o del útero, cáncer renal, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival de tipo acantoma, tumor de la cavidad oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer del intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa y feocromocitoma.
- 40 8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente detectar la malignidad de un cáncer basándose en el hecho de que la malignidad del cáncer es elevada cuando el nivel de expresión del polipéptido es mayor que el de un control.
- 45 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente detectar la progresión del cáncer basándose en el indicador de que la extensión del cáncer es avanzada cuando el nivel de expresión del polipéptido es mayor que el de un control.

Fig. 1



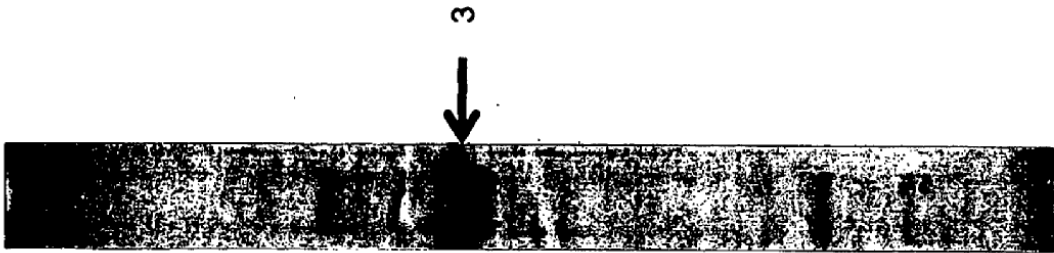


Fig. 2

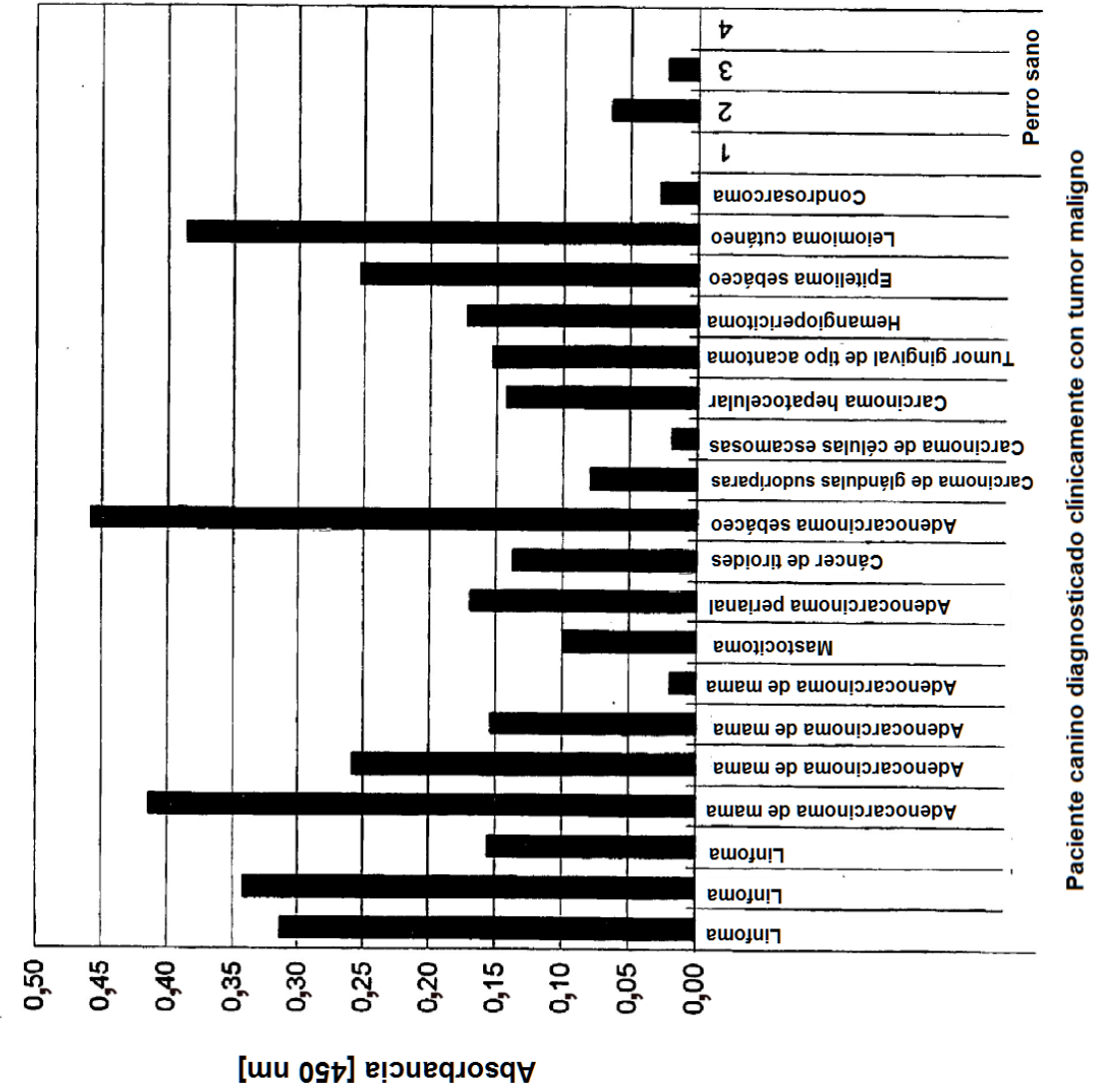


Fig. 3

Fig. 4

