

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 940**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09805009 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2322221**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del cáncer**

30 Prioridad:

05.08.2008 JP 2008201928
31.03.2009 JP 2009087285

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

06.10.2014

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;
IDO, TAKAYOSHI;
SAITO, TAKANORI y
KOBAYASHI, SHINICHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 502 940 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

Composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del cáncer

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un nuevo uso médico que los anticuerpos contra la CAPRINA-1 o fragmentos de la misma, por ejemplo, como agentes terapéuticos y/o preventivos para el cáncer.

10 **Antecedentes de la invención**

El cáncer es la causa más destacada de muerte. El tratamiento que se lleva a cabo actualmente para el cáncer es principalmente la terapia quirúrgica, que se puede combinar con radioterapia o quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos métodos quirúrgicos y el descubrimiento de nuevos agentes anti-cáncer en los últimos años, los resultados del tratamiento de cánceres no se han mejorado mucho hasta ahora excepto para algunos cánceres. Aunque recientes progresos en biología molecular e inmunología del cáncer, han identificado, anticuerpos que son reactivos específicamente con los cánceres, antígenos que son reconocidos por células T citotóxicas, así como los genes que codifican antígenos del cáncer, y han aumentado las expectativas de inmunoterapias dirigidas contra antígenos del cáncer (Tsuyoshi AKIYOSHI, "Gan To Kagaku-Ryoho (Cancer and Chemotherapy)," 1997, vol. 24, pp. 551-519 (Jp) (Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc., Japón)).

En los métodos de tratamiento del cáncer, con el fin de reducir los efectos secundarios, es deseable que los péptidos, polipéptidos, o proteínas que se reconocen como antígenos del cáncer estén ausentes en casi todas las células normales y que estén presentes específicamente en las células cancerosas. En 1991, Boon y col del Instituto Ludwig en Bélgica aislaron el antígeno MAGE 1 del melanoma humano que era reconocido por células T CD8 positivas por el método de clonación de expresión de ADNc utilizando una línea celular de cáncer autóloga y células reactivas contra el cáncer (Bruggen P. y col., Science, 254:1643-1647 (1991)). De esta manera, se informó del método SEREX (identificación serológica de antígenos por clonación de expresión recombinante), en el que se podían identificar los antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos producidos por medio de una respuesta a un cáncer autólogo en el cuerpo de un paciente con cáncer, utilizando una técnica de clonación de expresión genética (Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU, 92:11810-11813 (1995); y Patente de EE. UU. Nº 5.698.396). Por el método SEREX, se aislaron algunos antígenos del cáncer, que no se expresan sustancialmente en células normales pero que se expresan específicamente en las células cancerosas (Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997); Cancer Res., 58: 1034-1041 (1998); Int. J. Cancer, 29: 652-658 (1998); Int. J. Oncol., 14: 703-708 (1999); Cancer Res., 56: 4766-4772 (1996); y Hum. Mol. Genet 6: 33-39, 1997). Además, se llevaron a cabo ensayos clínicos de terapias celulares utilizando inmunocitos que reaccionan específicamente con antígenos del cáncer, que son algunos de los antígenos aislados del cáncer, e inmunoterapias específicas del cáncer que utilizan vacunas que comprenden antígenos del cáncer o similares.

Al mismo tiempo, en años recientes, han aparecido varias medicinas con anticuerpos para el cáncer que se dirigen a antígenos proteicos sobre las células cancerosas. Tales medicinas que se usan como agentes terapéuticos específicos del cáncer muestran una eficacia farmacológica hasta cierto punto, y por tanto han llamado la atención. Sin embargo, la mayoría de los antígenos proteicos diana también se expresan en células normales. Por lo que el resultado de la administración de anticuerpos es que pueden dañarse no solo las células cancerosas, sino también las células normales, en las que se expresa un antígeno diana, con lo que se produce un efecto secundario (o adverso), lo que llega a ser problemático. Además, se espera que si es posible identificar antígenos del cáncer que se expresan específicamente en la superficie de una célula cancerosa para usar anticuerpos que se dirijan a tales antígenos como medicamentos, entonces se podría realizar el tratamiento con medicinas con anticuerpos que produzcan pocos efectos secundarios.

La proteína citoplasmática y asociada a la proliferación 1 (CAPRINA-1) es una proteína intracelular que se expresa cuando células normales que están en fase de reposo se activan para experimentar la división celular. La CAPRINA-1 también se conoce por estar implicada en la regulación del transporte y traducción de ARNm por medio de la formación de gránulos de estrés citoplasmático con ARN en una célula. La CAPRINA-1 tiene diferentes nombres, tales como proteína 1 de membrana anclada a GPI y proteína 1 marcador de superficie de un componente de membrana (M11S1), ya que se sabe que esta es una proteína de membrana. Estos diferentes nombres se derivan del informe (J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995) en el que la secuencia de CAPRINA-1 tiene originalmente una región de unión a GPI y la CAPRINA-1 es una proteína de membrana que se expresa en las células del cáncer de colon. Se informó posteriormente de que la secuencia genética de la CAPRINA-1 en dicho informe no era correcta; es decir, se producía un cambio de fase por eliminación de un solo nucleótido de la secuencia genética de la CAPRINA-1 que está registrada actualmente en el GenBank o similar, de forma que se eliminaban 80 aminoácidos del extremo C y el artefacto resultante (de 74 aminoácidos) era la parte de unión a GPI en el informe; y había otro error presente en el lado 5' de la secuencia genética, de manera que resultaba en la eliminación de 53 aminoácidos del extremo N (J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004). Además, se ha informado de que la proteína codificada por la secuencia genética de la CAPRINA-1 registrada actualmente en el GenBank o similar no era una proteína de membrana celular (J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004).

Además, basándose en el informe en J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995 en el que la CAPRINA-1 es una proteína de membrana celular, en los documentos US2008/0075722 y WO2005/100998 se desvela que la CAPRINA-1 bajo el nombre de M11S1 se puede utilizar como diana de medicinas con anticuerpos para la terapia del cáncer y como una de las proteínas de membrana celular; sin embargo, los Ejemplos no contienen la descripción de la terapia del cáncer utilizando un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, como se informa en J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004, se cree comúnmente, desde que se presentó el documento US2008/0075722 hasta ahora, que la CAPRINA-1 no se expresa en la superficie de una célula, y por lo tanto, es obvio que el contenido de los documentos US2008/0075722 y WO2005/100998 que se basan solo en la mala información de que la CAPRINA-1 es una proteína de membrana celular no debería entenderse como un conocimiento técnico común de los expertos en la técnica.

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es identificar antígenos proteicos del cáncer que se expresan específicamente en la superficie de las células cancerosas y proporcionar el uso de anticuerpos dirigidos a tales proteínas como agentes terapéuticos y/o preventivos (o profilácticos) para el cáncer.

Medios de resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han obtenido ahora un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo presente en el suero de un organismo que alberga un tumor por el método SEREX utilizando bibliotecas de ADNc derivadas de tejido testicular y suero de perros con cáncer de pulmón. Con el uso de los genes caninos obtenidos y genes homólogos de estos de seres humanos, bovinos, de caballo, de ratón y de pollo, proteínas CAPRINA-1 que tienen secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 2 a 30 pares (es decir, SEC ID N° 2 a 30 con números pares) y anticuerpos contra proteínas CAPRINA-1 que se han preparado. Además, los presentes inventores han encontrado ahora que la CAPRINA-1 se expresa específicamente en células de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer gástrico, y cáncer de riñón, y que partes de proteína CAPRINA-1 se expresan específicamente en la superficie de tales células cancerígenas. Además, los presentes inventores han descubierto ahora anticuerpos contra partes de la CAPRINA-1 que se expresan en superficies celulares, que pueden dañar (o incapacitar) las células cancerosas que expresen CAPRINA-1. Estos hallazgos completan la presente invención.

La invención proporciona anticuerpos o fragmentos de los mismos y composiciones farmacéuticas, se utilizan todos ellos en un método para el tratamiento y/o prevención del cáncer, y todo como se define en las reivindicaciones.

Efectos de la invención

Los anticuerpos contra la CAPRINA-1 que se utilizan en la presente invención dañan (o incapacitan) la células cancerosas. Por lo tanto tales anticuerpos contra CAPRINA-1 son útiles para el tratamiento de cánceres.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de expresión de los genes que codifican proteínas CAPRINA-1 en tejidos normales y en líneas celulares tumorales. En esta Fig.1 la referencia n° 1 muestra el patrón de expresión de cada gen codificante de CAPRINA-1, y la referencia n° 2 muestra el patrón de expresión del gen GAPDH.

La Fig. 2 muestra la actividad citotóxica de un anticuerpo contra CAPRINA-1 (o anticuerpo anti- CAPRINA-1) en la línea celular de cáncer de mama que expresa el gen CAPRINA-1 (T47D). En esta Fig., la referencia n° 3 muestra la actividad tras la adición del anticuerpo anti- CAPRINA-1, la referencia n° 4 muestra la actividad tras la adición del anticuerpo control, y la referencia n° 5 muestra la actividad de la ausencia de cualquier antibiótico.

La Fig. 3 muestra la actividad citotóxica de un anticuerpo contra la CAPRINA-1 (o anticuerpo anti- CAPRINA-1) contra la línea celular de cáncer de mama que expresa el gen CAPRINA-1 (MDA-MB-157). En esta Fig., la referencia n° 6 muestra la actividad tras la adición del anticuerpo anti- CAPRINA-1, la referencia n° 7 muestra la actividad tras la adición del anticuerpo control y la referencia n° 8 muestra la actividad en ausencia de cualquier anticuerpo.

La Fig. 4 muestra la citotoxicidad contra la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa CAPRINA-1, en la que se muestra citotoxicidad por los anticuerpos monoclonales contra CAPRINA-1 (es decir, los anticuerpos monoclonales n° 1 a n° 11), que reaccionan con la superficie de la célula cancerosa. Específicamente, esta Fig. muestra los niveles de actividad tras la adición del anticuerpo monoclonal n° 1 contra CAPRINA-1 (referencia n° 9), el anticuerpo monoclonal n° 2 contra CAPRINA-1 (referencia n° 10), el anticuerpo monoclonal n° 3 contra CAPRINA-1 (referencia n° 11), el anticuerpo monoclonal n° 4 contra CAPRINA-1 (referencia n° 12), el anticuerpo monoclonal n° 5 contra CAPRINA-1 (referencia n° 13), el anticuerpo monoclonal n° 6 contra CAPRINA-1 (referencia n° 14), el anticuerpo monoclonal n° 7 contra CAPRINA-1 (referencia n° 15), el anticuerpo monoclonal n° 8 contra CAPRINA-1 (referencia n° 16), el anticuerpo monoclonal n° 9 contra CAPRINA-1 (referencia n° 17), el anticuerpo monoclonal n° 10 contra CAPRINA-1 (referencia n° 18), y el

anticuerpo monoclonal nº 11 contra CAPRINA-1 (referencia nº 19), el nivel de actividad tras la adición de un anticuerpo monoclonal que reacciona con la proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no con la superficie de la célula cancerosa (referencia nº 20), y el nivel de actividad tras la adición de PBS en vez de los anticuerpos (referencia nº 21).

5 Las Figs. 5a a 5c muestran el efecto antitumoral de los anticuerpos monoclonales contra CAPRINA-1 (es decir los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11) reaccionan con la superficie de una célula cancerosa, en ratones Balb/c en los que se trasplantó la línea celular CT26 de carcinoma de ratón que expresa CAPRINA-1. Estas Figs. muestran los tamaños de tumor de ratón tras la administración de anticuerpo monoclonal nº 1 contra CAPRINA-1 (referencia nº 22), el anticuerpo monoclonal nº 2 contra CAPRINA-1 (referencia nº 23), el anticuerpo monoclonal nº 3 contra CAPRINA-1 (referencia nº 24), el anticuerpo monoclonal nº 4 contra CAPRINA-1 (referencia nº 25), el anticuerpo monoclonal nº 5 contra CAPRINA-1 (referencia nº 26), el anticuerpo monoclonal nº 6 contra CAPRINA-1 (referencia nº 27), el anticuerpo monoclonal nº 7 contra CAPRINA-1 (referencia nº 28), el anticuerpo monoclonal nº 8 contra CAPRINA-1 (referencia nº 29), el anticuerpo monoclonal nº 9 contra CAPRINA-1 (referencia nº 30), el anticuerpo monoclonal nº 10 contra CAPRINA-1 (referencia nº 31), y el anticuerpo monoclonal nº 11 contra CAPRINA-1 (referencia nº 32), el tamaño del tumor del ratón tras la administración de un anticuerpo monoclonal que reacciona con una proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no con la superficie de la célula cancerosa (referencia nº 33), y el tamaño del tumor del ratón tras la administración de PBS en vez de anticuerpo (referencia nº 34).

20 Las Figs. 6a a 6c muestran el efecto antitumoral de los anticuerpos monoclonales contra CAPRINA-1 (es decir los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11) reaccionan con la superficie de una célula cancerosa, en ratones Balb/c en los que se trasplantó la línea celular CT26 de carcinoma de ratón que expresa CAPRINA-1. Estas Figs. muestran los tamaños de tumor de ratón tras la administración de anticuerpo monoclonal nº 1 contra CAPRINA-1 (referencia nº 35), el anticuerpo monoclonal nº 2 contra CAPRINA-1 (referencia nº 36), el anticuerpo monoclonal nº 3 contra CAPRINA-1 (referencia nº 37), el anticuerpo monoclonal nº 4 contra CAPRINA-1 (referencia nº 38), el anticuerpo monoclonal nº 5 contra CAPRINA-1 (referencia nº 39), el anticuerpo monoclonal nº 6 contra CAPRINA-1 (referencia nº 40), el anticuerpo monoclonal nº 7 contra CAPRINA-1 (referencia nº 41), el anticuerpo monoclonal nº 8 contra CAPRINA-1 (referencia nº 42), el anticuerpo monoclonal nº 9 contra CAPRINA-1 (referencia nº 43), el anticuerpo monoclonal nº 10 contra CAPRINA-1 (referencia nº 44), y el anticuerpo monoclonal nº 11 contra CAPRINA-1 (referencia nº 45), el tamaño del tumor del ratón tras la administración de un anticuerpo monoclonal que reacciona con una proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no con la superficie de la célula cancerosa (referencia nº 46), y el tamaño del tumor del ratón tras la administración de PBS en vez de anticuerpo (referencia nº 47).

35 Modo para llevar a cabo la invención

Como se describe más adelante, la actividad antitumoral de los anticuerpos contra los polipéptidos que se muestran en las SEC ID Nº 2 a 30 pares que se utiliza en la presente invención se puede evaluar examinando *in vivo* la inhibición del crecimiento tumoral en un animal que alberga un tumor, o examinando *in vitro* si se inhibe o no la citotoxicidad inmunocítica o medada por complemento contra las células tumorales que muestran el polipéptido.

40 Además, las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican las proteínas que consisten en las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID Nº 2 a 30 pares (es decir las SEC ID Nº 2, 4, 6...28, y 30) se muestran en las SEC ID Nº 1 a 29 impares (es decir, las SEC ID Nº 1, 2, 5...27, y 29), respectivamente.

45 Las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID Nº 6, 8, 19, 12, y 14 del Listado de Secuencias desvelado de acuerdo con la presente invención son las secuencias de aminoácidos de las proteínas CAPRINA-1, que se aislaron por el método SEREX utilizando bibliotecas de ADNc derivado de tejidos testiculares caninos y suero de perros con cáncer de mama, como polipéptidos capaces de unirse a los antibióticos que se encuentran específicamente en el suero de perros que albergan tumores; las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID Nº 2 y 4 son las secuencias de CAPRINA-1 aisladas como homólogas humanas de dichos polipéptidos caninos; la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID Nº 16 es la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRINA-1 aislada como una homóloga bovina de dicho polipéptido canino; la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID Nº 18 es la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRINA-1 aislada como una homólogo equino de dicho polipéptido canino; las secuencias mostradas (pares) en las SEC ID Nº 20 a 28 son las secuencias de aminoácidos de la proteína CAPRINA-1 aisladas como homólogas murinas de dichos polipéptidos caninos; y la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID Nº 30 es la secuencia de aminoácidos de proteína CAPRINA-1 aislada como una homóloga de pollo de dicho polipéptido canino (véase el Ejemplo 1 descrito más adelante). Se sabe que la CAPRINA-1 se expresa cuando tiene lugar la activación o la división celular de células normales en reposo.

60 Se sabía que la CAPRINA-1 no se expresa en las superficies de las células. Sin embargo, como resultado del examen de acuerdo con la presente invención, se ha revelado ahora que ciertas porciones de la proteína CAPRINA-1 se expresa sobre las superficies de varias células cancerosas. De acuerdo con la presente invención, se utiliza preferentemente un anticuerpo que se une a una parte de la proteína CAPRINA-1 que se expresa en las superficies de las células cancerosas. Ejemplos de péptidos parciales de la proteína CAPRINA-1 que se expresan en las superficies de las células cancerosas incluyen polipéptidos que consisten en una secuencia de 7 o más aminoácidos

consecutivos de la región de restos de aminoácidos N° (o los aminoácidos (aa) 50-98 o los restos de aminoácidos N° (aa) 233-305 en una secuencia de aminoácidos que se muestra en cualquiera de las SEC ID N° 2 a 30 pares, excluyendo las SEC ID N° 6 y 18, del Listado de Secuencias. Ejemplos específicos de las mismas incluyen las secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N° 37 o 136 (preferentemente, la región de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 137 o 138 en la secuencia mostrada en la SEC ID N° 136). Los anticuerpos de la presente invención incluyen todos los anticuerpos capaces de unirse a los péptidos anteriores y tienen una actividad antitumoral.

Los anticuerpos contra CAPRINA-1 que se utilizan en la presente invención como se ha descrito anteriormente pueden ser cualquier tipo de los mismos, siempre y cuando puedan mostrar una actividad antitumoral. Ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios (scFv), y fragmentos de los mismos tales como Fab y F(ab')₂. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos. En la presente invención, se desean los anticuerpos capaces de unirse específicamente a la proteína CAPRINA-1. Tales anticuerpos son preferentemente anticuerpos monoclonales; sin embargo, siempre que sean anticuerpos homogéneos que se puedan producir establemente, también se pueden utilizar anticuerpos policlonales. Además, si el sujeto es un ser humano es deseable utilizar un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado con el fin de evitar o inhibir el inmunorechazo.

La expresión "que se une específicamente a la proteína CAPRINA-1" como se utiliza en el presente documento significa que un anticuerpo de interés se une específicamente a la proteína CAPRINA-1 y no se une sustancialmente a otras proteínas.

Como se describe más adelante, la actividad antitumoral de un anticuerpo utilizado en la presente invención se puede evaluar examinando *in vivo* la inhibición del crecimiento tumoral en un animal que alberga el tumor, o examinando *in vitro* si se muestra o no una actividad inmunocítica o mediada por complemento contra las células tumorales que expresan el polipéptido.

Además, los sujetos que tienen necesidad de tratamiento y/o prevención de un cáncer de acuerdo con la presente invención son mamíferos tales como el ser humano, animales de compañía, animales de granja, o animales deportivos. El sujeto preferido es un ser humano.

La producción de antígenos, la producción de anticuerpos, y las composiciones farmacéuticas, relacionadas con la presente invención, se explicarán a continuación.

Producción de antígenos utilizados para la producción de anticuerpos

Las proteínas o fragmentos de las mismas que se utilizan como antígenos sensibilizantes para obtener anticuerpos contra la CAPRINA-1 que se utilizan en la presente invención no están limitados en términos de sus orígenes tal como animales incluyendo, por ejemplo, seres humanos, caninos, bovinos, caballos, ratones, ratas y pollos. Sin embargo, tales proteínas o fragmentos de las mismas se seleccionan preferentemente en vista de su compatibilidad con las células parentales utilizadas para la fusión celular. Son generalmente preferibles las proteínas derivadas de mamíferos y las proteínas derivadas de seres humanos son particularmente preferibles. Por ejemplo, si la CAPRINA-1 es una CAPRINA-1 humana, se puede utilizar una proteína CAPRINA-1 humana, un péptido parcial de la misma, o células capaces de expresar una CAPRINA-1 humana.

Se pueden obtener secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de la CAPRINA-1 humana y homólogas de las mismas por ejemplo por el registro del GenBank (NCBI, EE. UU.) y utilizando el algoritmo BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU, 90:5873-5877,1993; Altschul y col., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997).

De acuerdo con la presente invención, cuando se utiliza la secuencia de nucleótidos (SEC ID N° 1 o 3) o la secuencia de aminoácidos (SEC ID N° 2 o 4) de la CAPRINA-1 humana como una secuencia básica, las dianas son ácidos nucleicos o proteínas consistiendo cada una en una secuencia que tiene una identidad de secuencia del 70 % al 100 %, preferentemente del 80 % al 100 %, más preferentemente del 90 % al 100 %, y más preferentemente del 95 % al 100 % (por ejemplo, del 97 % al 100 %, 98 % al 100 %, 99 % al 100 % o 99,5 % al 100 %) con la secuencia de nucleótido o la secuencia de aminoácidos de la ORF o la parte madura de la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos básicas. La expresión "% de identidad de secuencia" como se utiliza en el presente documento significa un porcentaje (%) del número de aminoácidos idénticos (o nucleótidos) con el número total de aminoácidos (o nucleótidos) en el caso de que dos secuencias se alineen tal que se alcance la máxima similitud con o sin la introducción de huecos.

Los fragmentos de una proteína CAPRINA-1 tienen longitudes que varían desde la longitud en aminoácidos de un epítipo (o un determinante antigénico), que es la unidad más pequeña de un antígeno que reconoce un anticuerpo, a menos de la longitud total de la proteína. El epítipo se refiere a fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos preferentemente en seres humanos. La unidad más pequeña de un fragmento

polipeptídico consisten en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, y por ejemplo, 8 a 11 aminoácidos. Un ejemplo específico del mismo es la secuencia de aminoácidos que se muestra en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N° 37, SEC ID N° 137, o SEC ID N° 138.

5 Los polipéptidos que comprenden la proteína CAPRINA-1 humana mencionada anteriormente y los péptidos parciales de la misma se pueden sintetizar según los métodos de síntesis química tales como el método Fmoc (método fluoroenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (método t-butiloxycarbonilo) (the Japanese Biochemical Society (ed.), "Biochemical Experimentation Course (Seikagaku Jikken Koza) 1," Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, Kagaku-dojin Publishing Company, Inc. (Japón), 1981). También se pueden sintetizar por
10 métodos generales utilizando varios sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente. Además, los péptidos de interés se pueden obtener preparando los polinucleótidos que codifican los polipéptidos anteriores utilizando métodos conocidos de modificación genética (Sambrook y col., Molecular Cloning, 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel y col., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª edición, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons, etc.),
15 incorporando cada uno de los polinucleótidos en un vector de expresión e introduciendo el vector en una célula huésped para que de esa manera la célula huésped produzca el polipéptido. Por tales vías, se pueden obtener los péptidos que se desean.

Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos mencionados anteriormente se pueden preparar fácilmente por técnicas conocidas de modificación genética o métodos generales que utilizan sintetizadores de ácidos nucleicos disponibles comercialmente. Por ejemplo, el ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEC ID N° 1 se puede preparar por PCR utilizando un ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADNc como matriz y un par de cebadores diseñados para hacer posible la amplificación de la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEC ID N° 1. Las condiciones de la PCR se puede determinar apropiadamente, Por ejemplo, tales
20 condiciones pueden comprender la realización de 30 ciclos de etapas de reacción (como un ciclo) que consisten en : 94 °C, 30 segundos (desnaturalización); 55 °C, 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y 72 °C, 2 minutos (elongación) utilizando una ADN polimerasa termoestable (por ejemplo polimerasa Taq) y un tampón de PCR que contenga Mg²⁺, seguido por una reacción a 72 °C durante 7 minutos tras completar los 30 ciclos. Sin embargo, la presente invención no se limita a las condiciones de PCR ejemplificadas anteriormente. Se describen técnicas y condiciones de PCR
30 en, por ejemplo, Ausubel y col., Short Protocols in Molecular Biology, 3rd edition, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons (en particular, el Capítulo 15).

Además, se puede aislar el ADN deseado preparando sondas y cebadores apropiados basándose en la información de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos que se muestra en las SEC ID N° 1 a 30 en el listado de Secuencias descrito en el presente documento, y explorando una biblioteca de ADNc humano o similar con el uso de tales sondas y cebadores. Preferentemente, tal biblioteca de ADNc se produce a partir de una célula, órgano, o tejido en los que se expresa la proteína con cualquiera de las SEC ID N° 2 a 30 pares. Ejemplos de células o tejidos incluye las células o tejidos testiculares y cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón y cáncer de colon. Las operaciones tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de bibliotecas de ADNc, la exploración de bibliotecas de ADNc, y la clonación de los genes de interés, como se han descrito anteriormente, se conocen por los expertos en la técnica, y pueden llevarse a cabo de acuerdo, por ejemplo, con los métodos descritos en Sambrook y col., Molecular Cloning, the 2nd edition, Current Protocols in Molecular Biology (1989) y Ausubel et al. (*ibid.*). Los ADN que codifican una proteína CAPRINA-1 humana y los péptidos parciales de la misma se pueden obtener de los ADN obtenidos de esta manera.
45

Las células huésped descritas anteriormente pueden ser cualquier célula, siempre que puedan expresar los polipéptidos descritos anteriormente. Un ejemplo de célula procarionta incluye, pero no se limita a esta, *Escherichia coli*. Ejemplos de células huésped eucariotas incluyen, pero no se limitan a estas, células de mamífero tales como células de riñón de mono (COS1), células de ovario de hámster chino (CHO), línea celular de riñón embrionario humano (HEK293), y línea celular de piel embrionaria de ratón (NIH3T3), las células de levaduras tales como levaduras en gemación y células de levadura en división, células de gusano de seda, y células de huevo *Xenopus*.
50

Cuando se utilizan las células procariontas como células huésped, se puede utilizar un vector de expresión que tiene un origen replicable en células procariontas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de multiclonación, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen complementario auxotrófico, y similares. Como vectores de expresión para *Escherichia coli*, se pueden ejemplificar, vectores pUC, pBluescript II, sistemas de expresión pET, sistemas de expresión pGEX, y similares. Un ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en tal vector de expresión, se transforma una célula huésped con el vector y luego la célula transformada obtenida de esta manera se cultiva, de forma que se pueda expresar el polipéptido codificado por el ADN en la célula huésped procarionta. En este momento, el polipéptido también se puede expresar como una proteína de fusión con otra proteína.
60

Cuando se utilizan células eucariotas como célula huésped, se pueden utilizar vectores de expresión para células eucariotas que tienen un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición poli(A), o similares. Ejemplos de tales vectores de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. Por procedimientos similares a los que se mencionaron anteriormente un ADN que codifica el polipéptido mencionado anteriormente se incorpora en tal vector de expresión, se transforma una células huésped
65

eucariota con el vector y luego la células transformada obtenida de esta manera se cultiva, de forma que se puede expresar el polipéptido codificado por el ADN anterior en la célula huésped eucariota. Cuando se utilizan como vector de expresión pIND/V5-His, pFLAGCMV- 2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similares, el polipéptido anterior e puede expresarse como una proteína de fusión con un indicador, tal como indicador His (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), marcador FLAG, marcador myc, marcador HA, o GFP.

Para la introducción de un vector de expresión en una célula huésped, se pueden emplear métodos bien conocidos, tales como electroporación, un método de fosfato de calcio, un método con liposomas, un método DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección, y unión con un péptido permeable a la membrana celular.

El aislamiento y purificación de un polipéptido de interés de células huésped se puede llevar a cabo utilizando técnicas conocidas de aislamiento en combinación. Ejemplos de tales técnicas conocidas incluyen, pero no se limitan a estas, tratamiento utilizando un agente desnaturizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, precipitación de proteínas (por adición de sal), fraccionamiento en disolvente y precipitación, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, electroforesis de enfoque isoelectrónico, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía en fase inversa.

Estructura del anticuerpo

En general, los anticuerpos son glucoproteínas heteromultiméricas que comprenden cada uno al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Al mismo tiempo, los anticuerpos excepto las IgM son glucoproteínas heterotetraméricas (de aproximadamente 150 kDa) que comprenden dos cadenas ligeras idénticas (L) y dos cadenas pesadas idénticas (H). Normalmente, cada una de las cadenas ligeras se conectan a una cadena pesada por medio de un enlace covalente disulfuro. Sin embargo, el número de enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas varían entre los distintos tipos de inmunoglobulinas. Cada cadena pesada y cadena ligera también hay puentes disulfuro intracatenarios. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) y un extremo de la misma, al que se unen en serie algunas de las regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) en un extremo de la misma y tiene una única región constante en el extremo opuesto de la misma. La región constante de una cadena ligera se alinea con la primera región constante de una cadena pesada y el dominio y el dominio variable de cadena ligera se alinea con el dominio variable de la cadena pesada. Una región específica de un dominio variable del anticuerpo, que se llama "región determinante de complementariedad (CDR)", muestra una variabilidad específica de forma que da lugar a la especificidad de unión a un anticuerpo. Una parte relativamente conservada en una región variable e llama "una región de armazón (FR)". Un dominio variable completo de cadena pesada o cadena ligera comprende 4 FR conectadas unas con otras por medio de 3 CDR. Tales CDR se llaman "CDRH1," "CDRH2," y "CDRH3," respectivamente. La CDRH3 tiene el papel más importante en términos de especificidad de unión de anticuerpo al antígeno. Además, las CDR en cada cadena son retenidas por regiones FR en el estado en que están cercanas unas a otras, y contribuyen a la formación de sitios de unión del anticuerpo al antígeno con las CDR en una cadena correspondiente. Las regiones constantes no contribuyen directamente a la unión del anticuerpo al antígeno. Sin embargo, muestran varias funciones efectoras tales como la asociación con la toxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis por medio de la unión a un receptor Fc γ , tasa de semivida/aclaramiento por medio del receptor Fc neonatal (FcRn), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) por medio del componente C1q en la cascada del complemento.

Producción de anticuerpos

La expresión "anticuerpo anti- CAPRINA-1" que se utiliza en la presente invención se refiere a un anticuerpo que tiene la reactividad con una proteína CAPRINA-1 de longitud completa o un fragmento de la misma, como se define en las reivindicaciones.

La expresión "reactividad inmunológica" que se utiliza en el presente documento indica las características de unión de un anticuerpo *in vivo* a un antígeno CAPRINA-1. La función perjudicial de tumores (por ejemplo, muerte, inhibición, o regresión) se puede expresar como un resultado de tal unión. Específicamente, se puede utilizar cualquier tipo de anticuerpo en la presente invención siempre y cuando el anticuerpo se pueda unir a la proteína CAPRINA-1 para perjudicar un cáncer o tumor tal como la leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer renal, o cáncer de colon.

Ejemplos de tales anticuerpos incluyen los anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios, y fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab y F(ab')₂). Además, los ejemplos de clases arbitrarias de inmunoglobulinas de tales anticuerpos incluyen IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, e IgY, y ejemplos de subclases arbitrarias de inmunoglobulinas incluyen IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2.

Los anticuerpos se pueden además modificar por medio de acetilación, formilación, amidación, fosforilación, o pegilación (PEG), además de la glucosilación.

La producción de ejemplos de varios anticuerpos se describe más adelante.

En un caso en el que un anticuerpo de interés es un anticuerpo monoclonal, se les administró a ratones una línea celular SK-BR3 de cáncer de mama que expresa CAPRINA-1 o similar para inmunizarlos, y a continuación se extrajeron los bazo de los ratones. Se separaron las células de cada bazo y se fusionaron con células de mieloma de ratón. Se seleccionaron los clones capaces de producir un anticuerpo que tuviera acción de inhibición del crecimiento de las células cancerosas a partir de las células de fusión (hibridomas) obtenidas. Se aisló y cultivó un hibridoma que producía un anticuerpo monoclonal que tiene una acción de inhibición del crecimiento de células cancerosas. El anticuerpo de interés se puede preparar por medio de purificación del sobrenadante del cultivo por un método de purificación de afinidad general.

También, se puede producir un anticuerpo monoclonal, por ejemplo de la manera que se describe a continuación. Primero se inmuniza un animal con un antígeno sensibilizante por un método conocido. En un método general, se lleva a cabo la inmunización inyectando intraperitonealmente o subcutáneamente un antígeno sensibilizante a un mamífero. Específicamente, se diluye el antígeno sensibilizante o se suspende en PBS (solución salina tamponada de fosfato), solución salina fisiológica, o similar hasta una cantidad resultante apropiada. Si se desea, se puede mezclar con una cantidad apropiada de un adyuvante convencional (por ejemplo, el adyuvante completo de Freund Después de que tenga lugar la emulsificación se administra el resultado a n mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Además, se puede utilizar un vehículo adecuado para la inmunización con un antígeno sensibilizante.

Como se describe anteriormente, después de la inmunización de un mamífero y la confirmación de un aumento del nivel de anticuerpo deseado en el suero, se recolectan los inmunocitos del mamífero y se someten a fusión celular. Particularmente los ejemplos preferidos de inmunocitos son los esplenocitos.

Las células de mieloma de mamífero se utilizan como células parentales relevantes sometidas a fusión con los inmunocitos anteriores. Para tales células de mieloma, se utilizan preferente mente los siguientes varios ejemplos de líneas celulares conocidas: P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8.653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler. G. y Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976). 6, 511-519), MPC-11 (Margulies. D. H. y col., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. y col., Nature (1978) 276, 269-270), FO (de St. Groth, S. F. y col., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323), y R210 (Galfre, G. y col., Nature (1979) 277, 131-133).

Básicamente, la célula de fusión de inmunocitos y células de mieloma descrita anteriormente se puede conseguir de acuerdo con un método conocido tal como el método de Kohler y Milstein y col. (Kohler, G. y Milstein, C. Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

Más específicamente, la célula de fusión descrita anteriormente se lleva a cabo en presencia de un promotor de la célula de fusión en una solución de cultivo que contiene los nutrientes convencionales, por ejemplo. Ejemplos de un promotor de fusión que se utilizan incluyen polietilenglicol (PEG) y virus Sendai (HVJ: virus hemaglutinante de Japón). Si se desea se puede añadir además un adyuvante con el dimetilsulfóxido para mejorar la eficacia de fusión.

La proporción de inmunocitos que se utiliza con las células de mieloma se puede determinar arbitrariamente. Por ejemplo, la relación de inmunocitos con respecto a células de mieloma es preferentemente 1:1 a 10:1. Ejemplos de una solución de cultivo que se puede utilizar para la fusión celular descrita anteriormente incluye una solución de cultivo RPMI1640 y una solución de cultivo MEM adecuada para el cultivo de las anteriores líneas celulares de mieloma así como otras soluciones de cultivo convencionales utilizadas para esta clase de cultivo celular. Además, se puede utilizar un remplazo de suero tal como suero fetal bovino (FCS) en combinación con ellas.

Para la fusión celular, los inmunocitos anteriores y las células de mieloma se mezclan suficientemente en cantidades predeterminadas en una solución de cultivo. Se añade una solución PEG (por ejemplo de media de peso molecular de aproximadamente 1000 a 6000) que se había calentado previamente a aproximadamente 37 °C a la misma a una concentración de generalmente el 30 % al 60 % (p/v), y a continuación se mezclan. Esto da como resultado la formación de los hibridomas de interés. Posteriormente, se llevan a cabo repetidamente etapas operacionales de una adición secuencial de una solución de cultivo apropiada y retirada del sobrenadante por medio de centrifugación para eliminar el agente de fusión celular y similar que no son preferibles para el crecimiento de hibridomas.

Los hibridomas obtenidos de esta manera se cultivan en una solución de cultivo de selección convencional tal como una solución de cultivo HAT (una solución de cultivo que comprende hipoxantina, aminopterina, y timidina) para la selección. El cultivo en tal solución de cultivo HAT se lleva a cabo continuamente durante un periodo de tiempo suficiente (generalmente de varios días a varias semanas) para la muerte de las células (células no fusionadas) distintas de las del hibridoma de interés. Luego, se emplea un método de dilución limitante convencional para seleccionar los hibridomas que producen los anticuerpos de interés y llevar a cabo una simple clonación.

Además, también es posible obtener hibridomas que producen anticuerpos humanos que tengan la actividad deseada (por ejemplo, actividad de inhibición del crecimiento) de la siguiente manera, así como obtener los hibridomas anteriores por medio de inmunización de animales no humanos con antígenos. Los linfocitos humanos

(por ejemplo los linfocitos humanos infectados con virus EB) se sensibilizan *in vitro* con una proteína, células que expresan proteína, o un lisado de las mismas y los linfocitos sensibilizados se fusionan con células de mieloma derivado de humanos que tienen la capacidad de dividirse permanentemente (por ejemplo, U266) (Nº de registro TIB 196).

5 Los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales producidos como anteriormente se pueden subcultivar en una solución de cultivo convencional. Además, se pueden conservar en nitrógeno líquido durante un largo periodo de tiempo.

10 Específicamente, la inmunización se lleva a cabo utilizando un antígeno deseado o células que expresan un antígeno deseado como antígeno sensibilizante de acuerdo con un método de inmunización convencional. Los inmunocitos obtenidos se fusionan con células parentales conocidas por un método convencional de fusión celular. Luego las células productoras de anticuerpos monoclonales (hibridomas) se seleccionan por un método de selección convencional. De esta manera se puede llevar a cabo la producción de anticuerpos.

15 Otros ejemplos de los anticuerpos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen los anticuerpos policlonales. Por ejemplo, los anticuerpos policlonales se pueden utilizar de una manera que se describe más adelante.

20 Se obtiene suero por inmunización de animales pequeños tales como ratones, ratones productores de anticuerpos humanos, o ratones con una proteína CAPRINA-1 que se encuentra naturalmente, una proteína CAPRINA-1 recombinante que se ha expresado como una proteína fusionada con GST o similar en un microorganismo tal como *Escherichia coli*, o un péptido parcial de la misma. El suero se purifica por precipitación con sulfato amónico, cromatografía en columna de proteína A/proteína G, cromatografía de intercambio iónico DEAE, cromatografía en columna de afinidad con una columna en la que una proteína CAPRINA-1 o un péptido sintético se acopla, o una técnica similar para la preparación de anticuerpos policlonales. En los Ejemplos descritos más adelante, se produjo un anticuerpo policlonal de conejo, y se confirmaron los efectos antitumorales del mismo, tal anticuerpo era contra un péptido parcial (con la secuencia que se muestra en la SEC ID Nº 37) de un dominio en una secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRINA-1 que se expresa en las superficies de las células cancerosas.

30 Un ratón que produce un conocido anticuerpo humano utilizado en el presente documento, por ejemplo, es un ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) o un XenoMouse (Amgen) (por ejemplo, los documentos WO02/43478 y WO02/092812). Cuando tales ratones se inmunizaron con proteínas CAPRINA-1 o fragmentos de la misma, se pueden obtener anticuerpos policlonales completos humanos de la sangre. Además, los anticuerpos monoclonales humanos se pueden producir por un método de fusión de esplenocitos recolectados de los ratones inmunizados con las células de mieloma.

40 La preparación de antígenos se puede llevar a cabo de acuerdo con un método tal como un método que utiliza células animales (Publicación de patenteJP (Kohyo) Nº 2007-530068) o un método que utiliza baculovirus (por ejemplo, el documento WO98/46777). Si la inmunogenicidad de un antígeno es baja, se une un antígeno a una macromolécula que tiene inmunogenicidad tal como la albúmina. Luego, el antígeno se puede utilizar para la inmunización.

45 Además, es posible utilizar un anticuerpo recombinante genético producido clonando un gen de anticuerpo de un hibridoma, incorporando el clon en un vector adecuado, introducir el vector en un huésped y utilizando una técnica recombinante genética. (Véase por ejemplo, Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990.). Específicamente, el ADNc de una región variable (V) de un anticuerpo se sintetiza a partir del ARNm de un hibridoma con el uso de una transcriptasa inversa. Después se obtiene el ADN que codifica una región V de un anticuerpo de interés, tal ADN se liga al ADN deseado que codifica una región constante de anticuerpo (región C). El resultado se incorpora en un vector de expresión. De manera alternativa, el ADN que codifica una región V de anticuerpo se puede incorporar en un vector de expresión que comprende ADN de una región C de anticuerpo. Tal ADN se incorpora en un vector de expresión de manera que se expresa bajo el control de una región de control de expresión tal como un potenciador o un promotor. Luego, se transforman las células huésped con tal vector de expresión, permitiendo de esta manera que el anticuerpo se exprese.

60 Los anticuerpos anti- CAPRINA-1 de la presente invención son preferentemente anticuerpos monoclonales. Sin embargo, pueden ser anticuerpos policlonales, anticuerpos modificados genéticamente (tales como anticuerpos quiméricos, y anticuerpos humanizados), y similares.

65 Los anticuerpos monoclonales incluyen los anticuerpos monoclonales humanos y los anticuerpos monoclonales animales no humanos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ratón, anticuerpos monoclonales de rata, anticuerpos monoclonales de conejo, y anticuerpos monoclonales de pollo). Los anticuerpos monoclonales se pueden producir cultivando los hibridomas obtenidos por medio de la fusión de células de mieloma y esplenocitos de mamíferos no humanos (por ejemplo ratones o ratones que producen anticuerpos humanos) inmunizados con proteínas CAPRINA-1. En los Ejemplos descritos más adelante, se produjeron anticuerpos monoclonales de ratón y

se confirmaron los efectos antitumorales de los mismos. Tal anticuerpo monoclonal comprende una región variable (VH) de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEC ID Nº 43, SEC ID Nº 73, SEC ID Nº 83, SEC ID Nº 93, SEC ID Nº 103, SEC ID Nº 113, o SEC ID Nº 123 y una región variable (VL) de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEC ID Nº 47, SEC ID Nº 53, SEC ID Nº 58, SEC ID Nº 63, SEC ID Nº 68, SEC ID Nº 77, SEC ID Nº 87, SEC ID Nº 97, SEC ID Nº 107, SEC ID Nº 117, o SEC ID Nº 127. En el presente documento, la región VH comprende una CDR1 representada por la SEC ID Nº 40, SEC ID Nº 70, SEC ID Nº 80, SEC ID Nº 90, SEC ID Nº 100, SEC ID Nº 110, o SEC ID Nº 120; una CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº 41, SEC ID Nº 71, SEC ID Nº 81, SEC ID Nº 91, SEC ID Nº 101, SEC ID Nº 111, o SEC ID Nº 121; y una CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº 42, SEC ID Nº 72, SEC ID Nº 82, SEC ID Nº 92, SEC ID Nº 102, SEC ID Nº 112, o SEC ID Nº 122. La región VL comprende una CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº 44, SEC ID Nº 50, SEC ID Nº 55, SEC ID Nº 60, SEC ID Nº 65, SEC ID Nº 74, SEC ID Nº 84, SEC ID Nº 94, SEC ID Nº 104, SEC ID Nº 114, o SEC ID Nº 124; una CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº 45, SEC ID Nº 51, SEC ID Nº 56, SEC ID Nº 61, SEC ID Nº 66, SEC ID Nº 75, SEC ID Nº 85, SEC ID Nº 95, SEC ID Nº 105, SEC ID Nº 115, o SEC ID Nº 125; y una CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos SEC ID Nº 46, SEC ID Nº 52, SEC ID Nº 57, SEC ID Nº 62, SEC ID Nº 67, SEC ID Nº 76, SEC ID Nº 86, SEC ID Nº 96, SEC ID Nº 106, SEC ID Nº 116, o SEC ID Nº 126.

Un anticuerpo quimérico es un anticuerpo que se produce por la combinación de secuencias de animales diferentes. Un ejemplo del mismo consiste en regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de un anticuerpo de ratón y regiones constantes de cadena pesada y pesada de un anticuerpo humano. Por ejemplo, se puede obtener uniendo el ADN que codifica una región V de anticuerpo con el ADN que codifica una región C de anticuerpo humano, incorporando el resultado en un vector de expresión e introduciendo el vector en un huésped para la producción de anticuerpos.

Los anticuerpos policlonales incluyen anticuerpos que se obtienen por inmunización con proteínas CAPRINA-1, de animales que producen anticuerpos humanos (por ejemplo, ratones).

Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado, y a veces se le designa como un "anticuerpo humano remodelado". Se sabe que un anticuerpo humanizado se construye trasplantando CDR de un anticuerpo de un animal inmunizado en regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. También, se conoce una técnica general de recombinación genética para esto.

Específicamente, se sintetiza por métodos de PCR una secuencia de ADN diseñada de manera que permita que las CDR de un anticuerpo de ratón se una a regiones de armazón de anticuerpos humanos (FR) utilizando varios oligonucleótidos preparados de tal manera que los oligonucleótidos tienen partes que se solapan unas con otras en el extremo de cada uno. Un anticuerpo humanizado se puede obtener uniendo el ADN obtenido anterior con ADN que codifica una región constante de anticuerpo humano, incorporando el resultado en un vector de expresión, e introduciendo el vector en un huésped para la producción de anticuerpos (véase los documentos EP-A-239400 y WO96/02576). Las FR de anticuerpos unidas unas a otras por medio de CDR se seleccionan asumiendo que las regiones determinantes de complementariedad puedan formar un buen sitio de unión al antígeno. Si fuera necesario, los aminoácidos de las regiones de armazón de una región variable de anticuerpo se pueden sustituir de manera que las regiones determinantes de complementariedad en un anticuerpo humano remodelado formen un sitio de unión al antígeno apropiado (Sato K. y col., Cancer Research 1993, 53: 851-856). Además, las regiones de armazón se pueden sustituir con regiones de armazón de un anticuerpo humano diferente (véase el documento WO99/51743).

Las regiones de armazón de anticuerpo humano unidas unas a otras por medio de CDR se seleccionan asumiendo que las regiones determinantes de complementariedad puedan formar un buen sitio de unión al antígeno. Si fuera necesario, los aminoácidos de las regiones de armazón de una región variable de anticuerpo se pueden sustituir de manera que las regiones determinantes de complementariedad en un anticuerpo humano remodelado formen un sitio de unión al antígeno apropiado (Sato K. y col., Cancer Research 1993, 53: 851-856).

Después de que se produce un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, se pueden sustituir los aminoácidos de la región variable (por ejemplo, FR) o la región constante, por aminoácidos diferentes.

Aquí, la sustitución de aminoácidos es una sustitución, or ejemplo, de menos de 15, menos de 10, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, o no más de 2 aminoácidos, preferentemente de 1 a 5 aminoácidos, y más preferentemente 1 o 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido debería ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo no sustituido. La sustitución es preferentemente una sustitución de aminoácidos conservadora, que es una sustitución entre aminoácidos que tienen características similares en términos de carga, cadenas laterales, polaridad, aromaticidad, y similares. Por ejemplo, los aminoácidos característicamente similares se pueden clasificar en los siguientes tipos: aminoácidos básicos (arginina, lisina, e histidina); aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico); aminoácidos sin carga polar (glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína, y tirosina); aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano, y metionina); aminoácidos ramificados (treonina, valina, isoleucina); y aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano, e histidina).

Un ejemplo de un modificador de anticuerpos en un anticuerpo que se une a una molécula tal como el polietilenglicol (PEG). Con respecto a los modificadores de anticuerpos de la presente invención, no hay limitación en sustancias que se unen a un anticuerpo. Tal modificador de anticuerpo se puede obtener modificando químicamente un anticuerpo obtenido. Un método de tal modificación se ha establecido ya en el campo relativo a la presente invención.

La expresión "funcionalmente equivalente" como se utiliza en el presente documento indica una situación en la que un anticuerpo de interés tiene una actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo de la presente invención. Específicamente, tal anticuerpo tiene una función de dañar tumores y no produce esencialmente una reacción de rechazo cuando se aplica en seres humanos. Un ejemplo de tal actividad es la actividad de inhibición del crecimiento o la actividad de unión.

Un método conocido para preparar un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido determinado que se conoce bien por los expertos en la técnica es un método que comprende la introducción de una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, un experto en la técnica puede introducir adecuadamente una mutación en un anticuerpo de la presente invención utilizando un método de mutagénesis de sitio específico (Hashimoto-Gotoh, T. y col., (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ., y Smith, M. (1983) *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W. y col., (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, HJ., (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82, 488-492; o Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766) o un método similar. Por lo tanto, se puede preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención.

Un anticuerpo mencionado anteriormente capaz de reconocer un epítipo de una proteína CAPRINA-1 reconocida por un anticuerpo anti- CAPRINA-1 se puede obtener por un método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener por: un método que comprende la determinación de un epítipo de una proteína CAPRINA-1 que es reconocida por anticuerpo anti- CAPRINA-1 por un método general (por ejemplo, mapeado de epítipos) y produciendo un anticuerpo utilizando un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo como un inmunógeno; o un método que comprende la determinación de un epítipo de un anticuerpo producido por un método general y seleccionando un anticuerpo que tenga un epítipo idéntico a un epítipo de un anticuerpo anti- CAPRINA-1. En el presente documento, el término "epítipo" se refiere a un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos y preferentemente en seres humanos. La unidad más pequeña del mismo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos y preferentemente 8 a 11 aminoácidos.

La constante de afinidad K_a (K_{on}/K_{off}) de un anticuerpo de la presente invención es al menos de $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

Un anticuerpo de la presente invención se puede conjugar con un agente antitumoral. La unión entre un anticuerpo y un agente antitumoral se puede llevar a cabo por medio de un espaciador que tiene un grupo reactivo con un grupo amino, un grupo 2-piridililo, un grupo maleimidilo, un grupo alcóxicarbonilo, o un grupo hidroxilo).

Ejemplos de agentes antitumorales incluye los siguientes agentes antitumorales conocidos en las referencias o similares: paclitaxel, doxorubicina, daunorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carbocona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatinas, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, spongistatina, clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocioruro óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, calicheamicina, danamicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridine, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona, aminoglutetimide, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, glucósidos de adelfosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicon, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglucida, lentinan, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, loxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxín, esquizofilán, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicon, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, gacitosina, docetaxel, clorambucil, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, noventona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecan, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), retinoic acid, capecitabina, y sales farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos.

De manera alternativa, también es posible unir un isótopo radioactivo tales como ²¹¹At, ¹³¹I, ¹²⁵I, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ²¹²Bi, ³²P, ¹⁷⁵Lu, o ¹⁷⁶Lu conocidos en las referencias y similares para un anticuerpo de la presente invención. Es deseable que tales isótopos radioactivos sean eficaces en el tratamiento o diagnóstico del tumor.

5 Un anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo que tiene una reactividad inmunológica con la CAPRINA-1. Tal anticuerpo debería ser un anticuerpo que tenga una estructura que permita al sujeto animal al que se administra el anticuerpo que evite completamente o casi completamente una reacción de rechazo. Si el animal sujeto es un ser humano, los ejemplos de anticuerpos anteriores incluyen anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos humano-ratón), cadenas simples de anticuerpos, y anticuerpos biespecíficos. Tal anticuerpo es un anticuerpo recombinante que tiene regiones variables de cadena pesada y regiones variables de cadena ligera derivadas de anticuerpos humanos, un anticuerpo recombinante que tiene regiones variables de cadena ligera y de cadena pesada de anticuerpos recombinantes que consisten en regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2, y CDR3) derivadas de un anticuerpo animal no humano, y regiones de armazón derivadas de anticuerpos humanos, o un anticuerpo recombinante que tiene regiones variables de cadena ligera y cadena pesada derivadas de anticuerpos animales no humanos y regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera derivadas de anticuerpos humanos. Los primeros dos anticuerpos son preferibles.

20 El anticuerpo recombinante anterior se puede producir de la manera descrita a continuación. Se clona el ADN que codifica un anticuerpo monoclonal contra la CAPRINA-1 humana (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, o un anticuerpo monoclonal de pollo) a partir de una célula productora de anticuerpos tal como un hibridoma. Se producen los ADN que codifican una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada del anticuerpo or el método de RT-PCR o similar utilizando el clon obtenido como matriz. Luego, se determinan las secuencias de una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada o las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 por el sistema de numeración Kabat EU (Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5^a Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

30 Además, se producen tales ADN que codifican regiones variables o los ADN que codifican las CDR por una técnica recombinante genética (Sambrook y col., Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o en un sintetizador de ADN. Aquí, se puede producir el hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal humano anterior inmunizando un animal que produce anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con CAPRINA-1 humana y fusionando esplenocitos de los bazos retirados del animal con células de mieloma. Además de lo anterior, si es necesario, los ADN que codifican regiones variables de cadena ligera y cadena pesada de anticuerpos humanos se producen por técnicas recombinantes genéticas o un sintetizador de ADN.

40 En el caso de un anticuerpo humanizado, se produce un ADN en el que se han sustituido las secuencias que codifican CDR en un ADN que codifica una región variable de cadena pesada o cadena ligera derivada de un anticuerpo humano por las secuencias de CDR correspondientes de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo). El ADN obtenido anteriormente se une a una cadena pesada o ligera derivada de un anticuerpo humano. Por lo tanto, se puede producir un ADN que codifica un anticuerpo humanizado.

45 En el caso de un anticuerpo quimérico, el ADN que codifica una región variable de cadena pesada o cadena ligera de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo) se une al ADN que codifica una región constante de cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo humano. Por lo tanto, se puede producir el ADN que codifica un anticuerpo quimérico.

50 Un anticuerpo monocatenario es un anticuerpo en el que la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera están unidas linealmente una a otra por medio de un enlazador. El ADN que codifica un anticuerpo monocatenario se puede producir uniendo el ADN que codifica una región variable de cadena pesada, un ADN que codifica un enlazador, y un ADN que codifica una región variable de cadena ligera. Aquí, la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera son de un anticuerpo humano o son de un anticuerpo humano en el que solo se han sustituido las CDR por CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo). Además, el enlazador consiste en 12 a 19 aminoácidos. Un ejemplo del mismo es (G4S)₃ que consiste en 15 aminoácidos (G. B. Kim y col., Protein Engineering Design and Selection 2007, 20 (9): 425-432).

60 Un anticuerpo biespecífico (diacuerpo) es un anticuerpo capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes en el que, por ejemplo, el ADN que codifica una región variable de cadena pesada A, el ADN que codifica la región variable de cadena ligera B y el ADN que codifica una región variable de cadena pesada B, y el ADN que codifica una región variable de cadena ligera A están unidos entre ellos en tal orden (siempre y cuando el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B y el ADN que codifica una región de cadena pesada B están unidos entre ellos por medio de una ADN que codifique un enlazador como se ha descrito anteriormente). Por tanto, el ADN que codifica un anticuerpo biespecífico se puede producir. Aquí, tanto la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera son de un anticuerpo humano o son de un anticuerpo humano en el que solo se han sustituido las CDR por CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo).

El ADN recombinante producido de la manera anterior se incorpora en un o una pluralidad de vectores. Cada uno de tales vectores se introduce en una célula huésped (por ejemplo, una célula de mamífero, una célula de levadura, o una célula de insecto) para la (co)expresión. De esta manera se puede producir un anticuerpo recombinante (P. J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES., 1997 WILEY, P. Shepherd y C. Dean., Monoclonal Antibodies., 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice., 1993 ACADEMIC PRESS).

Ejemplos de un anticuerpo de la presente invención por el método anterior incluye los siguientes anticuerpos (a) a (k).

(a) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias mostradas en las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en SEC ID N° 44, 45, y 46 (preferentemente un anticuerpo compuesto de una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 47).

(b) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias mostradas en las SEC ID N° 50, 51, y 52 (preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 53).

(c) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 55, 56, y 57 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 43 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 58).

(d) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 60, 61, y 62 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 43 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 63).

(e) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las 65, 66, y 67 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 43 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 68).

(f) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 70, 71, y 72 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 74, 75, y 76 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 73 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 77).

(g) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 80, 81, y 82 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 84, 85, y 86 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 83 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 87).

(h) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 90, 91, y 92 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 94, 95, y 96 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 93 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 97).

(i) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 100, 101, y 102 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 104, 105, y 106 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 103 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 107).

(j) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 110, 111, y 112 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 114, 115, y 116 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 113 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 117).

(k) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 120, 121, y 122 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 124, 125, y 126 (y preferentemente un anticuerpo compuesto por una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 123 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 127).

Aquí, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 40, 41, y 42, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 70, 71, y 72, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 80, 81, y 82, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 90, 91, y 92, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 100, 101, y 102, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 110, 111, y 112, o las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 120, 121, y 122 corresponden a las CDR1, CDR2, y CDR3 de las regiones variables de cadena pesada de un anticuerpo de ratón, respectivamente. Además, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 44, 45, y 46, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 50, 51, y 52, las secuencias de

aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 55, 56, y 57, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 60, 61, y 62, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 65, 66, y 67, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 74, 75, y 76, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 84, 85, y 86, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 94, 95, y 96, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 104, 105, y 106, las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 114, 115, y 116, o las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEC ID N° 124, 125, y 126 corresponden a la CDR1, CDR2, y CDR3 de las regiones variables de cadena ligera de un anticuerpo de ratón, respectivamente.

Además, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario, o un anticuerpo biespecífico de la presente invención es, por ejemplo el siguiente anticuerpo (i) o (ii) (un ejemplo de anticuerpo (a) se describe más adelante).

(i) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 40, 41, y 42 y una secuencia de aminoácidos de una región de armazón derivada de un anticuerpo humano; y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 44, 45, y 46 y secuencias de aminoácidos de regiones de armazón derivadas de anticuerpo humano (y preferentemente un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 43 en una región variable de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 47 en una región variable de cadena ligera).

(ii) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 40, 41, y 42 y una secuencia de aminoácidos de regiones de armazón derivadas de un anticuerpo humano; una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano; una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 44, 45, y 46 y secuencias de aminoácidos de regiones de armazón derivadas de anticuerpo humano; y una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano (y preferentemente un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 43; una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano; una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 47; y una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano).

Además, las secuencias de la región constante y variable de cadena ligera y cadena pesada de anticuerpo humano se pueden obtener por ejemplo en NCBI (U.S.A: GenBank, UniGene, etc.). Por ejemplo, se pueden utilizar las siguientes secuencias como secuencias de referencia para las regiones correspondientes: la secuencia con n° de registro J00228 para una región constante de cadena pesada de; la secuencia con n° de registro IgG1 humana J00230 para la región constante de cadena pesada de IgG2 humana; la secuencia con n° de registro X03604 para la región constante de cadena pesada de IgG3 humana; la secuencia con n° de registro K01316 para la región constante de cadena pesada de IgG4; la secuencia con n° de registro V00557, X64135, o X64133 para la región constante de la cadena ligera κ humana; y la secuencia con n° de registro X64132 o X64134 para una región constante de la cadena ligera λ .

Los anticuerpos anteriores tienen preferentemente una actividad citotóxica, de manera que muestran efectos antitumorales.

Además, las secuencias específicas anteriores de regiones variables de cadena ligera y cadena pesada y las CDR de un anticuerpo se describen meramente para ejemplificar. Es obvio que la presente invención no se limita a secuencias particulares. Se produce un hibridoma capaz de producir diferentes anticuerpos humanos y anticuerpos de animales no humanos (por ejemplo, un anticuerpo de ratón) contra la CAPRINA-1. Se recolecta un anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma. Entonces se determina si el anticuerpo obtenido es un anticuerpo de interés o no utilizando, como indicadores, la actividad de unión y actividad citotóxica con respecto a la CAPRINA-1 humana. De esta manera se identifica el hibridoma de interés que produce anticuerpo monoclonal. A partir de entonces, como se ha descrito anteriormente, se producen los ADN que codifican las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de interés a partir del hibridoma por determinación de secuencia. Los ADN se utilizan para la producción de diferentes anticuerpos.

Además, el anticuerpo anterior de la presente invención puede ser cualquiera de los anticuerpo (i) a (iv) anteriores que tienen una sustitución, eliminación o adición de uno o varios (y preferentemente de 1 o 2) aminoácidos, particularmente en una secuencia de armazón y/o secuencia de región constante, siempre y cuando tenga la propiedad específica o reconozca específicamente la CAPRINA-1. En el presente documento la expresión "varios aminoácidos" indica de 2 a 5 y preferentemente 2 o 3 aminoácidos.

Además, de acuerdo con la presente invención, el ADN que codifica el anticuerpo anterior de la presente invención, se proporciona el ADN que codifica la cadena pesada o la cadena ligera del anticuerpo, o el ADN que codifica la región variable de cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo. Por ejemplo, en el caso del anticuerpo (a), ejemplos de tales ADN incluyen: el ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende las

secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 40, 41, y, 42; y el ADN que codifica una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 44, 45, y 46.

5 Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) codificadas por los ADN de las secuencias anteriores son las regiones que determinan la especificidad del anticuerpo. Por lo tanto, las secuencias que codifican las otras regiones (es decir, las regiones constantes y las regiones de armazón) en un anticuerpo pueden ser secuencias de un anticuerpo diferente. En el presente documento, diferentes anticuerpos incluyen anticuerpos de organismos no humanos. Sin embargo, con el fin de la reducción de efectos secundarios, son preferibles los anticuerpos derivados de seres humanos. Esto quiere decir, en el caso anterior, que las regiones que codifican regiones de armazón y regiones constantes de cadenas pesada y ligera comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos relevantes de un anticuerpo humano.

15 Además, los diferentes ejemplos de un ADN que codifica un anticuerpo de la presente invención, tal como el anticuerpo (a), incluyen el ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 43 y un ADN en el que una región que codifica una región variable de cadena ligera comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 47. En el presente documento, un ejemplo de una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 43 es la secuencia de nucleótidos SEC ID N° 48. Además, un ejemplo de una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 47 es la secuencia de nucleótidos SEC ID N° 49. También, los ADN anteriores que codifican las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera comprenden preferentemente las secuencias de nucleótidos que codifican las correspondientes secuencias de aminoácidos derivadas de un anticuerpo humano.

25 El ADN de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, or los métodos mencionados anteriormente o los siguientes métodos. Primero, se prepara el ARN total a partir de un hibridoma para un anticuerpo de la presente invención utilizando un kit de extracción de ARN disponible comercialmente. Luego, se sintetiza el ADNc con una transcriptasa inversa utilizando cebadores aleatorios y similares. A continuación, el ADNc que codifica un anticuerpo se amplifica por un método PCR utilizando, como cebadores, oligonucleótidos que tienen las secuencias conservadas en las regiones variables de genes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de ratón. Las secuencias que codifican las regiones constantes se pueden obtener amplificando secuencias conocidas por un método PCR. La secuencia de nucleótidos de ADN se puede determinar por un método general que implica, por ejemplo, la incorporación en un plásmido o un fago para la determinación de la secuencia.

35 Se cree que los efectos antitumorales de un anticuerpo anti- CAPRINA-1 utilizado en la invención en las células cancerosas que expresan CAPRINA-1 se muestran por mecanismos de citotoxicidades que se describen más adelante.

Las citotoxicidades son citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por efectores celulares (ADCC) contra células que expresan CAPRINA-1 y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) contra células que expresan CAPRINA-1.

45 En consecuencia, la actividad de un anticuerpo anti- CAPRINA-1 que se utiliza en la presente invención se puede evaluar ex vivo por medio de determinación de la actividad ADCC o la actividad CDC contra las células cancerosas que expresan CAPRINA-1 como se describe específicamente en los Ejemplos mencionados más adelante.

50 Un anticuerpo anti- CAPRINA-1 que se usa en la presente invención se une a la proteína CAPRINA-1 en una célula cancerosa y muestra efectos antitumorales basándose en la actividad mencionada anteriormente. Por lo tanto, se cree que tal anticuerpo es útil para el tratamiento o prevención del cáncer. Específicamente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona la composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del cáncer que comprende, como principio activo, un anticuerpo anti- CAPRINA-1. Cuando se utiliza un anticuerpo anti- CAPRINA-1 con el fin de administrar un anticuerpo a seres humanos (tratamiento con anticuerpos), se usa preferentemente en forma de anticuerpo humano o anticuerpo humanizado con el fin de reducir la inmunogenicidad.

55 Además, cuanto mayor es la afinidad de unión entre un anticuerpo anti- CAPRINA-1 y la proteína CAPRINA-1 de la superficie de células cancerosas más fuerte es la actividad antitumoral que puede mostrar un anticuerpo anti- CAPRINA-1. Por lo tanto, si se puede obtener un anticuerpo anti- CAPRINA-1 que tenga una alta afinidad de unión para una proteína CAPRINA-1, se puede esperar que muestre efectos antitumorales incluso más fuertes. En consecuencia, es posible utilizar tal anticuerpo como una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del cáncer. Como se ha descrito anteriormente, para la alta afinidad de unión, la constante de afinidad K_a (k_{on}/k_{off}) es preferentemente al menos de $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

65 Unión a las células de expresión antigénica

La capacidad de un anticuerpo para unirse a la CAPRINA-1 se puede especificar por medio del ensayo de unión, por ejemplo, ELISA, un método de transferencia de Western, inmunofluorescencia, o análisis de citometría de flujo como se describe en los Ejemplos.

5 Tinción inmunohistoquímica

Se puede ensayar un anticuerpo que reconoce la CAPRINA-1 en términos de reactividad con la CAPRINA-1 por un método inmunohistoquímico conocido por los expertos en la técnica utilizando una sección congelada de tejido fijada con paraformaldehído o acetona o una sección embebida en parafina fijada con paraformaldehído. Tal sección se prepara a partir de un paciente durante una cirugía o de un animal que lleva un tejido de xenoinjerto que se ha inoculado con una célula natural o una línea celular transfectada que expresa CAPRINA-1.

Para la tinción inmunohistoquímica, un anticuerpo reactivo contra la CAPRINA-1 se puede teñir por varios métodos. Por ejemplo, se puede visualizar reaccionando con anticuerpos anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano rústico o con un anticuerpo anti-conejo de cabra.

Composición farmacéutica

Una diana de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del cáncer de la presente invención no se limita particularmente mientras que la diana sea un cáncer (una célula) que exprese el gen de la CAPRINA-1.

Ambos términos "tumor" y "cáncer" se utilizan en el presente documento para referirse a una neoplasia maligna, y por lo tanto se utilizan de manera intercambiable.

Un cáncer que puede ser una diana en la presente invención es un cáncer que expresa un gen que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N^o 2 a 30 pares o una parte de la secuencia que consiste en 7 o más aminoácidos consecutivos de dicha secuencia de aminoácidos. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen el cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer de esófago, y cáncer de colon.

Ejemplos de estos cánceres incluyen, pero no se limitan a estos, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama tipo compuesto, tumor mixto maligno mamario, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de células escamosas, cáncer de células pequeñas, cáncer de células grandes, glioma que es un tumor del tejido neuroepitelial, ependimoma, tumor neuronal, tumor embrionario neuroectodérmico, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, cáncer cecal, cáncer de colon ascendente, cáncer de colon descendente, cáncer de colon transversal, cáncer de colon sigmoideo, y cáncer rectal.

Además, el sujeto animal de la presente invención es un mamífero. Ejemplos de los mismos incluyen mamíferos tales como primates, animales de compañía, animales de granja y animales deportivos. Se prefieren particularmente, seres humanos, perros, y gatos.

Cuando un anticuerpo que se usa en la presente invención se utiliza en una composición farmacéutica, se puede formular por un método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar por vía parenteral en forma de inyección parenteral de: una solución aséptica que comprende agua o una solución acuosa farmacológicamente aceptable; o un líquido en suspensión. Por ejemplo, en un caso posible se puede formular con el uso combinado de un vehículo o medio farmacológicamente aceptable y específicamente, agua esterilizada, solución salina fisiológica, aceite vegetal, un emulsionante, una suspensión, un tensioactivo, un estabilizante, un agente saborizante, un excipiente, un vehículo, un conservante, o un aglutinante de una manera apropiada mezclando en una forma de unidad de dosificación que se necesita para una formulación farmacéutica generalmente aceptable. La cantidad de un principio activo en una formulación se determina tal que se alcance una dosificación apropiada en el intervalo indicado.

Una composición aséptica para una inyección se puede formular según la práctica general de formulación utilizando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

Ejemplos de una solución acuosa para inyección incluye solución salina fisiológica y soluciones isotónicas que comprenden glucosa y otros adyuvantes tales como el D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, y cloruro sódico. Tal solución se puede utilizar como una ayuda apropiada para la disolución. Ejemplos de tal ayuda a la disolución incluye los alcoholes tales como etanol y polialcohol, propilenglicol, polietilenglicol, y tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 80[™] y HCO-60.

Ejemplos de líquidos oleosos incluyen el aceite de soja y el aceite de sésamo. Tal líquido oleoso se puede utilizar en combinación con un auxiliar de disolución tal como el bencil benzoato o alcohol bencílico. Además se pueden mezclar con un agente tamponante tal como una solución tampón de fosfato, una solución tampón de acetato

sódico, un agente de inyección tal como hidrocloreuro de procaína, un estabilizante tal como el alcohol bencílico, fenol, o un antioxidante. En general, una solución formulada para inyección se introduce en una ampolla adecuada.

- 5 La composición farmacéutica anterior se administra por vía parenteral o por vía oral. Preferentemente, se administra por vía parenteral. Ejemplos específicos de formas de dosificación incluyen agentes inyectables, agentes administrados por vía intranasal, agentes administrados por vía transpulmonar, y agentes que se administran por vía percutánea. Por ejemplo, se pueden administrar agente inyectables localmente o sistémicamente por medio de inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, o inyección subcutánea.
- 10 Además, el método de administración se puede determinar apropiadamente dependiendo de la edad, el peso, género, y síntomas del paciente. Una dosis única de una composición farmacéutica comprende un anticuerpo o un polinucleótido que codifica un anticuerpo que se puede seleccionar en un intervalo de, por ejemplo 0,0001 mg a 1.000 mg por kg de peso corporal. De manera alternativa, la dosis se puede seleccionar en un intervalo de, por ejemplo, 0,001 a 100.000 mg por paciente; sin embargo no se limitan a este necesariamente. La dosis y el método de administración se cambian dependiendo de la edad del paciente, el peso, género, y síntomas. Sin embargo, los expertos en la técnica pueden seleccionar apropiadamente la dosis y el método.

Polipéptido y ADN

- 20 Según la presente invención, se proporcionan además los siguientes polipéptidos y ADN para los anticuerpos (a) a (k) descritos anteriormente.
- (i) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 43, SEC ID N° 73, SEC ID N° 83, SEC ID N° 93, SEC ID N° 103, SEC ID N° 113, y SEC ID N° 123, y el ADN que codifica el polipéptido.
- 25 (ii) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 47, SEC ID N° 53, SEC ID N° 58, SEC ID N° 63, SEC ID N° 68, SEC ID N° 77, SEC ID N° 87, SEC ID N° 97, SEC ID N° 107, SEC ID N° 117, y SEC ID N° 127, y el ADN que codifica el polipéptido.
- (iii) Un ADN que comprende las secuencias de nucleótidos SEC ID N° 48, SEC ID N° 78, SEC ID N° 88, SEC ID N° 98, SEC ID N° 108, SEC ID N° 118, y SEC ID N° 128.
- 30 (iv) Un ADN que comprende las secuencias de nucleótidos SEC ID N° 49, SEC ID N° 54, SEC ID N° 59, SEC ID N° 64, SEC ID N° 69, SEC ID N° 79, SEC ID N° 89, SEC ID N° 99, SEC ID N° 109, SEC ID N° 119, y SEC ID N° 129.
- (v) Un polipéptido CDR de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos seleccionadas de entre el grupo que consiste de las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 40, 41, y 42, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 70, 71, y 72, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 80, 81, y 82, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 90, 91, y 92, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 100, 101, y 102, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 110, 111, y 112, y las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 120, 121, y 122, y el ADN que codifica el polipéptido.
- 35 (vi) Un polipéptido CDR de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos seleccionadas de entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 44, 45, y 46, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 50, 51, y 52, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 55, 56, y 57, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 60, 61, y 62, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 65, 66, y 67, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 74, 75, y 76, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 84, 85, y 86, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 94, 95, y 96, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 104, 105, y 106, las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 114, 115, y 116, y las secuencias de aminoácidos SEC ID N° 124, 125, y 126, y el ADN que codifica el polipéptido.
- 45

Estos polipéptidos y ADN pueden producirse por una técnica recombinante genética como se ha descrito anteriormente.

50

Ejemplos

La presente invención de aquí en adelante se describe con más detalle en referencia a los siguientes ejemplos, aunque el ámbito de la presente invención no se limita a los mismos.

55

Ejemplo1: Identificación de un nuevo antígeno proteico por el método SEREX

(1) Construcción de la biblioteca de ADN

- 60 Se extrajo el ARN total de un tejido testicular de un perro sano con el método ácido guanidinio-Fenol-Cloroformo y luego se purificó una ARN poliA según los protocolos incluidos con un kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.).

- 65 Se sintetizó una biblioteca de fagos ADNc de testículo canino utilizando el ARNm obtenido de esta manera (5 µg). La biblioteca de fagos ADNc se construyó utilizando el Kit de síntesis de ADNc, un Kit de síntesis de ADNc ZAP, y un

Kit de ADNc-ZAP GigapackIII Gold Cloning Kit (STRATAGENE) según los protocolos incluidos en los kits. El tamaño de la biblioteca de fagos ADNc construida así era de $7,73 \times 10^5$ ufp/ml.

(2) Exploración de la biblioteca de ADNc utilizando suero

5 Se llevó a cabo la inmunoexploración utilizando la biblioteca de fagos ADNc de testículo canino construida anteriormente. Específicamente, se infectó *Escherichia coli* (XL-1- BlueMRF⁺) huésped con el fago en una placa agarosa NZY (Φ 90 x 15 mm) de forma que se obtienen 2210 clones. Las células de *E. coli* se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas hasta formación de 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, hasta que se induce, se expresa y se transfiere la proteína a la membrana. Posteriormente, la membrana se recoge y se sumerge en TBS (10 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, y pH 7,5) que contiene un 0,5 % de leche desnatada en polvo, a continuación se deja una noche en agitación a 4 °C, suprimiendo de esta manera una reacción no específica. El filtro se hizo reaccionar con suero diluido 500 veces de un paciente canino a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Como suero de paciente mencionado anteriormente, se utilizó suero recolectado de un paciente canino con cáncer de mama. Estos sueros se almacenaron a -80 °C y luego se sometieron a un pretratamiento inmediatamente antes de su uso. Un método de pre-tratamiento es el siguiente. Específicamente, la *Escherichia coli* (XL-1- BlueMRF⁺) huésped se infectó con el fago λ ZAP Express en el que o se había insertado ningún gen ajeno y luego se cultivaron una noche en una placa con medio NZY a 37 °C. Posteriormente, se añadió a la placa tampón (0,2 M NaHCO₂ y pH 8,2) que contiene 0,5 M NaCl, la placa se dejó permanecer a 4 °C durante 15 horas, y luego se recolectó el sobrenadante como un extracto *Escherichia coli*/fago. Luego el extracto *Escherichia coli*/fago se aplicó a una columna NHS (GE Healthcare Bio-Science), de forma que se inmovilizó una proteína derivada de *Escherichia coli*-fago. Se aplicó el suero de un paciente canino a la columna con la proteína inmovilizada para la reacción y luego se retiró del suero la *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 un 0,5 % de leche desnatada en polvo. El resultado se utilizó como material de inmunoexploración.

30 La membrana en la que se había transferido el suero tratado y la proteína de fusión anterior que se había transferido se lavó cuatro veces con TBS-T (0,05 % Tween20/TBS) y luego se hizo reaccionar con IgG de cabra anti-perro (IgGh+I HRP de cabra anti-perro conjugada (BETHYL Laboratories)) diluido 5000 veces con TBS que contenía un 0,5 % de leche desnatada en polvo como anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la detección por medio de una reacción de coloración enzimática utilizando una solución NBT/BCIP (Roche). Las colonias que coincidían con sitios positivos para la reacción de coloración se recolectaron de la placa de agarosa NZY (Φ 90 x 15 mm) y después se destruyeron en 500 µl de un tampón SM (100 mM de NaCl, 10 mM de MgClSO₄, 50 mM Tris-HCl, 0,01 % de gelatina, y pH 7,5). Hasta que se unificaron las colonias positivas a la reacción de coloración, se repitieron, exploraciones secundarias y exploraciones terciarias de forma que se seleccionaron 30.940 clones fagos que reaccionaban con IgG del suero por un método similar al anterior. De esta forma, se aislaron 5 clones positivos.

(3) Búsqueda de homología del gen de antígeno aislado

45 Para el análisis de secuencia de nucleótidos de los 5 clones positivos aislados por el método anterior, se llevó a cabo un procedimiento para la conversión de los fagos vectores a plásmidos vectores. Específicamente, se prepararon 200 µl de una solución que contenía *Escherichia coli* (XL-1- BlueMRF⁺) huésped de forma que la absorbancia a DO600 era 1,0. La solución se mezcló con 250 µl de solución de fago purificado y luego con 1 µl de un fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE), seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. Se añadieron tres (3) ml de medio LB y luego se llevó a cabo un cultivo a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Inmediatamente después del cultivo, la temperatura del cultivo se mantuvo a 70 °C en baño de agua durante 20 minutos, se llevó a cabo la centrifugación a 4 °C y 1000 x g durante 15 minutos, y luego se recolectó el sobrenadante como una solución fagémida. Posteriormente se prepararon 200 µl de una solución que contenía la *Escherichia coli* fagémida (SOLR) de forma que la absorbancia a una DO600 era 1,0. La solución se mezcló con 10 µl de una solución purificada de fagos, seguido por una reacción durante 15 minutos a 37 °C. La solución (50 µl) se sembró sobre medio LB agar que contenía ampicilina (concentración final de 50 µg/ml) y se cultivó durante una noche a 37 °C. La única colonia SOLR transformada se recolectó y luego se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) a 37 °C. Se purificó un plásmido ADN que contenía la inserción de interés utilizando un kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN).

60 El plásmido purificado se sometió a un análisis de la secuencia insertada de longitud completa por un método de cebador en avance utilizando un cebador T3 con la SEC ID N° 31 y el cebador T7 con la SEC ID N° 32. Como resultado del análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias genéticas SEC ID N° 5, 7, 9, 11, y 13. Se llevó a cabo un programa de búsqueda de homología BLAST search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), utilizando las secuencias de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos correspondientes (SEC ID N° 6, 8, 10, 12, y 14). Como resultado de la búsqueda de homología con genes conocidos, se reveló que todos los 5 genes

obtenidos codificaban CAPRINA-1. Con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencias entre los 5 genes era del 100 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 99 % en términos de secuencias de aminoácidos. También, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes y los genes que codificaban factores humanos homólogos de estos (homólogos humanos) era de 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 98 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos se muestran en las SEC ID N° 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de los mismos se muestran en las SEC ID N° 2 y 4. También con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes así obtenidos y un gen que codifica un homólogo bovino era del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 97 % en términos de secuencias de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo bovino se muestra en la SEC ID N° 15 y la secuencia de aminoácidos del mismo se muestra en la SEC ID N° 16. Además, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas la identidad de secuencia entre los genes que codifican homólogos humanos y el gen que codifica el homólogo humano era del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y variaba entre el 93 % y el 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto en las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia de los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo equino era 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 del mismo se muestra en la SEC ID N° 18. Además, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican homólogos humanos y el gen que codifica el homólogo equino era del 93 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y los genes que codifican homólogos de ratón variaba entre el 87 % y el 89 % en términos de secuencia de nucleótidos y variaba entre el 95 % y el 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de aminoácidos de los homólogos de ratón se muestran en las SEC ID N° 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de los mismos se muestran en las SEC ID N° 20, 22, 24, 26, y 28. Además, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican los homólogos humanos y los genes que codifican los homólogos de ratón varían entre el 89 % y el 91 % en términos de secuencia de nucleótidos y variaba entre el 95 % y el 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo de pollo era 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 del mismo se muestra en la SEC ID N° 30. Además, con respecto a las regiones que se traducen en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican homólogos humanos y el gen que codifica el homólogo de pollo varía del 81 % al 82 % en términos de secuencia de nucleótidos y era del 86 % en términos de secuencia de aminoácidos.

(4) Análisis de expresión genética en cada tejido

Se examinó por un método RT-PCR la expresión de los genes obtenida por el método anterior en tejidos normales caninos y humanos y varias líneas celulares. La reacción de transcripción inversa se llevó a cabo de la siguiente manera. Específicamente, se extrajo el ARN total de cada tejido (50 mg a 100 mg) y cada línea celular (5 a 10 x 10⁶ células) utilizando un reactivo TRIZOL (Invitrogen) según los protocolos incluidos en el mismo. Se sintetizó el ADNc utilizando el ARN total en el Sistema de Síntesis para RT-PCR de primera cadena Superscript (Invitrogen) según los protocolos incluidos en el mismo. Se llevó a cabo la PCR de la manera siguiente utilizando cebadores específicos para los genes obtenidos (SEC ID N° 33 y 34). Específicamente, se llevó a cabo la PCR repitiendo 30 veces un ciclo de 94 °C/30 segundos, 60 °C/30 segundos, y 72 °C/30 segundos utilizando un Thermal Cycler (BIO RAD) y una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 25 µl por medio de la adición de cada reactivo y un tampón añadido (0,25 µl de una muestra preparada por reacción de transcripción inversa, los cebadores anteriores (2 µM cada uno), dNTP (0,2 mM), y 0,65 U de polimerasa ExTaq (Takara Shuzo)). Además, se utilizaron los cebadores específicos de gen mencionados anteriormente para amplificar la región entre el nucleótido número 206 y el número de nucleótido 632 de la secuencia de nucleótidos (gen CAPRINA-1 canino) SEC ID N° 5 y la región entre el nucleótido número 698 y el nucleótido número 1124 de la secuencia de nucleótidos (gen CAPRINA-1 humano) SEC ID N° 1. Para control de comparación, se utilizaron al mismo tiempo, cebadores específicos de GAPDH (SEC ID N° 35 y 36). Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en los tejidos testiculares en el caso de tejidos caninos sanos, mientras que se observó expresión en cáncer de mama canino y tejidos de adenocarcinoma. Además, se confirmó también la expresión de los homólogos humanos a los genes obtenidos. Como resultado, al igual que en el caso de los genes CAPRINA-1 caninos, la expresión se podía confirmar solo en los tejidos testiculares en al caso de tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas la expresión se detectaba en muchos tipos de líneas celulares tumorales, tales como líneas celulares de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y cáncer de esófago. Se confirmó expresión en un número particularmente grande de líneas celulares de cáncer de mama. Basándose en estos resultados, se confirmó que la expresión de CAPRINA-1 no se observaba en tejidos normales distintos de los testiculares mientras que se expresaba CAPRINA-1 en muchas células cancerosas y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

Además, en la Fig. 1, Referencia n° 1 en el 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 GAPDH para el control de comparación.

(5) Preparación del anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRINA-1

Para obtener un anticuerpo que se una a CAPRINA-1, se sintetizó un péptido derivado de CAPRINA-1 (Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln (SEC ID N° 37)). Se mezcló el péptido (1 mg) como antígeno con solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA) en una cantidad equivalente al péptido. Se administró la mezcla a un conejo por vía subcutánea 4 veces cada dos semanas. Posteriormente se recolectó sangre, de forma que se obtuvo un antisuero que contenía un anticuerpo policlonal. Además, el antisuero se purificó utilizando un soporte de proteína G (GE Healthcare Bio-Sciences) y luego se obtuvo un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de la CAPRINA-1. Además, se designó como anticuerpo control un anticuerpo obtenido por purificación des suero de conejos a los que no se había administrado antígeno con el uso de un soporte de proteína G de la manera descrita anteriormente.

(6) Análisis de expresión del antígeno proteico en células cancerosas

A continuación, se examinó si la proteína CAPRINA-1 se expresaba o no en las superficies celulares de 7 tipos de líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3, y MDA-MB-231T) en los que la expresión del gen CAPRINA-1 se ha confirmado fuertemente. Cada una de las líneas celulares de cáncer de mama humano en las que se confirmó la expresión genética (10^6 células) como se describió anteriormente se centrifugó en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió al mismo el anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRINA-1 (2 μ g) (5 μ l) preparada en el punto anterior (5). El resultado se suspendió además en PBS que contenía un 0,1 % de suero fetal bovino (95 μ l) y luego se dejó estar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se suspendió el resultado en PBS que contenía anticuerpo IgG de cabra anti-conejo marcado con FITC (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) (5 μ l) y 0,1 % de suero fetal bovino (FBS) (95 μ l) y se dejaron estar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS se midió la intensidad utilizando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Al mismo tiempo, se llevó a cabo un procedimiento similar al anterior utilizando un anticuerpo control preparado en el punto anterior (5) en vez el anticuerpo policlonal contra un péptido derivado de CAPRINA-1, de esta forma se preparó el control. Como resultado, la intensidad de fluorescencia se encontró que era al menos un 30 % más fuerte en todas las células contra las que se había añadido el anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana que en las células control. Específicamente, se confirmaron los siguientes aumentos de intensidad de fluorescencia: MDA-MB-157: 184 %; T47D: 221 %; MRK-nu-1: 115 %; MDA-MB-231V: 82 %; BT20: 32 %; SK-BR-3: 279 %; y MDA-MB-231T: 80 %. Basándose en lo anterior, se confirmó que la proteína CAPRINA-1 se expresaba en las superficies celulares de las líneas celulares de cáncer humano anteriores. Además, la tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia se representa por la tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia media (valor MFI) en las células. Se calculó por la siguiente ecuación.

La tasa de aumento de la intensidad de fluorescencia media (tasa de aumento de intensidad de fluorescencia) (%) = ((valor MFI de las células que se hacen reaccionar con anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana) – (valor de MFI control)) / (valor de MFI control) x 100

(7) Tinción Inmunohistoquímica

(7)-1 Expresión de CAPRINA-1 en tejidos normales de ratón y caninos

Se exsanguinaron ratones (Balb/c, hembras) y perros (perros beagle, hembras) bajo anestesia con éter y anestesia con ketamina, isofluorano. Tras laparotomía, se transfirieron cada uno de los órganos (estómago, hígado, globo ocular, glándula timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, glándulas salivares, intestino grueso (colon), glándula mamaria, cerebro, pulmones, piel, glándula adrenal, ovario, páncreas, bazo y vejiga) a un plato de 10 cm que contenía PBS. Cada órgano se cortó y abrió en PBS y luego se sometió a fijación por perfusión durante una noche con 0,1 M de tampón fosfato (pH 7,4) que contenía un 4 % de paraformaldehído (PFA). Se desechó el perfundido, la superficie tisular de cada órgano se aclaró con PBS, y luego se añadió una solución de PBS que contenía un 10 % de sacarosa a un tubo de centrífuga. Cada tejido se colocó entonces en cada tubo y se agitó utilizando un rotor a 4 °C durante 2 horas. Cada solución se sustituyó con una solución que contenía un 20 % de sacarosa y se dejó en reposo a 4 °C hasta que los tejidos precipitaron. Cada solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía un 30 % de sacarosa y se dejó en reposo a 4 °C hasta que los tejidos precipitaron. Cada tejido se retiró y se escindió una parte necesaria con un escalpelo. Luego se aplicó un compuesto OCT (Tissue Teck) y se esparció por toda la superficie del tejido, y luego se dejaron los tejidos en Cryomold. El Cryomold se colocó en hielo seco para su rápida congelación. Los tejidos se cortaron en secciones de 10 a 20 μ m de grosor utilizando un criostato (LEICA) y luego las secciones de tejido cortadas se secaron al aire sobre portaobjetos de cristal durante 30 minutos con un secador de pelo, de forma que los portaobjetos de cristal en los que se habían colocado las secciones de tejido estaban preparados. A continuación, cada portaobjetos de cristal se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T (solución salina que contenía 0,05 % de Tween 20), con un procedimiento que implicaba el cambio de PBS-T cada 5 minutos que se llevó a cabo en 3 veces. Se retiró el agua en exceso alrededor de cada especimen utilizando kimwipes y luego cada sección se circundó utilizando DAKOPEN (DAKO). Como soluciones bloqueantes, se aplicó un reactivo bloqueante de Ig de ratón MOM (VECTASTAIN) en el tejido de ratón y se aplicó una solución de PBS-T que contenía un 10 % de FBS en el tejido canino. Los resultantes

se dejaron en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se preparó una solución para contener un anticuerpo monoclonal (anticuerpo monoclonal nº 6) contra CAPRINA-1 que tenía una región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 73 y una región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 77 y se dejó reaccionar con las superficies celulares preparadas en el Ejemplo 4, cuyo anticuerpo se ajustó a una concentración de 10 µg/ml en la solución de bloqueo. La solución se aplicó en cada portaobjeto de cristal y luego se dejó en reposo en una cámara de humedad a 4 °C durante una noche. Tras lavar 3 veces, cada 10 minutos, con PBS-T, se aplicó un anticuerpo MOM anti-IgG marcado con biotina (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo en cada portaobjetos de cristal y entonces se dejó en reposo en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de tres lavados, cada 10 minutos, con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (DAB 10 mg+ H₂O₂ 10 µl/0,05 M Tris-HCl (pH 7,6) 50 ml) y luego los portaobjetos se dejaron reposar en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los portaobjetos de cristal se aclararon con agua destilada y luego se aplicó un reactivo de hematoxilina (DAKO). Después de dejarlos reposar a temperatura ambiente durante un minuto, los portaobjetos se aclararon con agua destilada. Los portaobjetos de cristal se sumergieron en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 100 % en ese orden durante un minuto cada uno y luego se dejaron reposar en xileno una noche. Se retiraron los portaobjetos de cristal, se cubrieron con Medio de Montaje Glycergel (DAKO), y luego se observaron. Como resultado, se observó la expresión de CAPRINA-1 en un grado ligero en células de todos los tejidos de las glándulas salivares, riñón, colon, y estómago, pero nunca se observó expresión de CAPRINA-1 en las superficies celulares. Tampoco se observó en absoluto la expresión de CAPRINA-1 en tejidos de otros órganos. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizaron anticuerpos monoclonales contra CAPRINA-1 que tenían la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 103 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 107 (anticuerpo monoclonal nº 9).

(7)-2 Expresión de CAPRINA-1 en tejido de cáncer de mama canino

Se prepararon con 108 especímenes de tejido de cáncer de mama canino de perros diagnosticados por diagnóstico patológico como que tenían cáncer maligno de mama, portaobjetos con secciones congeladas por un método similar al anterior y se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal nº 6 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se confirmó la expresión de CAPRINA-1 en 100 de los 108 especímenes (92,5 %). La CAPRINA-1 se expresó con fuerza particularmente en las superficies de las células de cáncer altamente atípicas. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó el anticuerpo monoclonal nº 9 producido en el Ejemplo 4.

(7)-3 Expresión de CAPRINA-1 en tejido de cáncer de mama humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando 188 especímenes de tejido de cáncer de mama de una matriz de tejido de cáncer de mama humano embebido en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento a 60 °C, se añadió la matriz de tejido de cáncer de mama humano a una botella de tinción llena de xileno y luego se reemplazó en xileno cada 5 minutos 3 veces. A continuación, se llevó a cabo un procedimiento similar utilizando etanol y PBS-T en vez de xileno. La matriz de tejido de cáncer de mama humano se añadió a una botella de tinción llena de tampón de citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía 0,05 % de Tween 20, se trató durante 5 minutos a 125 °C, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. Se retiró el agua en exceso alrededor de cada especimen utilizando Kimwipes, cada sección se circundó utilizando DALOPEN, y luego se añadió gota a gota una cantidad apropiada de bloqueante peroxidasa (DAKO). El resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió a una botella de tinción llena con PBS-T. Se llevó a cabo el reemplazo de PBS-T cada 5 minutos 3 veces. Como solución de bloqueo se aplicó una solución de PBS-T que contenía un 10 % de FBS y luego se dejó en reposo en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se preparó una solución que contenía el anticuerpo monoclonal nº 6 que reaccionó con las superficies celulares del cáncer preparada en el Ejemplo 5 a una concentración de 10 µg/ml ajustada utilizando una solución de PBS-T que contenía un 5 % de FBS. La solución se aplicó y entonces se dejó en reposo durante una noche en una cámara de humedad a 4 °C. Tras 3 lavados cada 10 minutos, con PBS-T, se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Polímero Conjugado Marcado con Peroxidasa (DAKO), y entonces se dejaron los portaobjetos en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara de humedad. Después de 3 lavados, cada 10 minutos, con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (DAKO) y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de tinción DAB se desechó y luego se llevó a cabo 10 minutos de lavado con PBS-T durante 3 veces. Los portaobjetos de cristal se aclararon con agua destilada y luego se sumergieron en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 100 % en ese orden durante 1 minuto cada una y luego se dejó en reposo en xileno una noche. Los portaobjetos de cristal se retiraron, se cubrieron con Medio de Montaje Glycergel (DAKO), y entonces se observaron. Como resultado, se observó una fuerte expresión de CAPRINA-1 en 138 (73 %) del total de especímenes de tejido de cáncer de mama. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó el anticuerpo monoclonal nº 9 preparado en el Ejemplo 4.

(7)-4 Expresión de CAPRINA-1 en el tumor cerebral maligno humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando 247 especímenes de tejido de tumor cerebral maligno de matrices de tejido de tumor cerebral maligno humano embebido en parafina (BIOMAX), por un método similar al del punto (7)-3 anterior utilizando el anticuerpo monoclonal nº 6 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó

una fuerte expresión de CAPRINA-1 en 227 (92 %) del total de 247 especímenes de tejido de tumor cerebral maligno. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó el anticuerpo monoclonal nº 9 preparado en el Ejemplo 4.

5 (7)-5 Expresión de CAPRINA-1 en ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando 150 especímenes de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama humano en matrices de tejido de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama embebido en parafina (BIOMAX), por un método similar al del punto (7)-3 anterior utilizando el anticuerpo monoclonal nº 6
10 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó una fuerte expresión de CAPRINA-1 en 136 (90 %) del total de 150 especímenes de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama humano. Específicamente, se reveló que la CAPRINA-1 también se expresaba fuertemente en un tejido canceroso que había metastatizado de un cáncer de mama. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó el anticuerpo monoclonal nº 9 preparado en el Ejemplo 4.

15 **Ejemplo 2: Efectos antitumorales (actividad ADCC) o los anticuerpos contra CAPRINA-1 en las células cancerosas**

A continuación, se examinó si un anticuerpo contra CAPRINA-1 era capaz o no de dañar las células tumorales que expresan CAPRINA-1. Se llevó a cabo la evaluación utilizando el anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de la CAPRINA-1 humana que se preparó en el Ejemplo 1. Se recogieron por separado dos tipos de líneas celulares de cáncer de mama humano (T47D y MDA-MB-157) (10^6 células de cada una), en las que se había confirmado la expresión de CAPRINA-1, en un tubo de centrifuga de 50 ml. Se añadió al mismo Cromo 51 (100 μ Ci), y a continuación se incubó a 37 °C durante 2 horas. Después, se lavaron las células 3 veces con un medio RPMI1640
20 que contenía un 10 % de suero fetal bovino y se añadieron a los pocillos (10^3 células por pocillo) de placas con el fondo en V de 96 pocillos. Se añadió a estas el anticuerpo policlonal anterior contra el péptido derivado de la CAPRINA-1 humana (1 μ g por pocillo). Posteriormente, se añadió a estos linfocitos separados de sangre periférica de conejo (2×10^5 células por pocillo), y a continuación se cultivaron bajo condiciones de 37 °C y un 5 % de CO₂ durante 4 horas. Tras el cultivo, se determinó el nivel de cromo (Cr) 51 liberado por las células tumorales dañadas en el sobrenadante de los cultivos. Luego, se calculó la actividad ADCC del anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRINA-1 humana contra las células cancerosas. Como resultado, se confirmaron las actividades contra T47D (15,4 %) y MDA-MB-157 (17,3 %) (Véase las Figs. 2 y 3). Mientras, no se observó sustancialmente ninguna actividad en el caso en el que un procedimiento similar al anterior se llevó a cabo utilizando el anticuerpo de control preparado de sangre periférica de un conejo que no se había inmunizado con un antígeno (Ejemplo 1 (5)) o
30 en el caso en el que no se había añadido ningún anticuerpo (Véase las Figs. 2 y 3). En consecuencia, se reveló que las células tumorales que expresan CAPRINA-1 pueden dañarse induciendo la actividad ADCC con el uso de un anticuerpo contra la CAPRINA-1.

Además, para apreciar la actividad citotóxica, se mezclaron juntos un anticuerpo contra CAPRINA-1 que se usa en la presente invención, linfocitos de ratón, y 10^3 células que incorporaban cromo 51 de una línea celular de leucemia, y se cultivaron durante 4 horas. Después, se determinó el nivel de cromo 51 liberado en el medio. Luego, se calculó la actividad citotóxica contra la línea celular de leucemia por la siguiente ecuación*.

*Ecuación: Actividad citotóxica (%) = [(nivel de cromo 51 liberado de T47D o MDA-MB-157 a las que se había añadido un anticuerpo contra CAPRINA-1 y linfocitos de ratón) / (nivel de cromo 51 liberado por células diana a las que se había añadido ácido clorhídrico 1 N)] x 100

Ejemplo 3: Preparación de nuevos antígenos proteicos para el cáncer humano

50 (1) Preparación de la proteína recombinante

Se preparó una proteína recombinante de un gen homólogo humano según el siguiente método basándose en el gen de SEC ID Nº 1 obtenido en el Ejemplo 1. Se llevó a cabo una PCR repitiendo 30 veces un ciclo de 98 °C/10 segundos y 68 °C/2,5 minutos utilizando un Thermal Cycler (BIO RAD) y una solución de reacción ajustada a una
55 cantidad total de 50 μ l por medio de la adición de cada reactivo y un tampón fijado (1 μ l de ADNc (que era de varios ADNc derivados de tejidos/células preparado en el Ejemplo 1 y que se había observado su expresión por RT-PCR), 2 tipos de cebadores (0,4 μ M cada uno; SEC ID Nº 38 y 39) que contenía secuencias de escisión de enzimas de restricción Sacl y XhoI, 0,2 mM dNTP, 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara Shuzo)). Los dos tipos de cebadores anteriores se utilizaron para amplificar la región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa SEC ID Nº 2. Tras la PCR el ADN amplificado de esta manera se sometió a una electroforesis en gel de agarosa 1 % y luego se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb utilizando un Kit QIAquick Gel
60 Extraction (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se unió a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). Se transformó el vector en *Escherichia coli* y luego se recolectó el plásmido. Se confirmó basándose en la secuencia que el fragmento genético amplificado coincidía con la secuencia diana. El plásmido que coincidía con la secuencia de interés se trató con las

enzimas de restricción *SacI* y *XhoI* y se purificó entonces el resultante utilizando un Kit QIAquick Gel Extraction. Luego, la secuencia genética de interés se insertó en un vector de expresión pET30a (Novagen) para *Escherichia coli* tratada con las enzimas de restricción *SacI* y *XhoI*. Se puede producir una proteína recombinante fusionada marcada con His utilizando el vector. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* BL21 (DE3) por expresión y luego se llevó a cabo la inducción de la expresión utilizando IPTG 1 mM, de forma que se expresa la proteína diana en *Escherichia coli*.

(2) Purificación de la proteína recombinante

Cada recombinante de *Escherichia coli* obtenido anteriormente que expresa la SEC ID N° 1 se cultivó a 37 °C en medio LB que contenía 30 µg/ml de kanamicina hasta que se alcanzó una absorbancia a 600 nm alrededor de 0,7. Entonces se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM y a continuación se cultivó 4 horas a 37 °C. Posteriormente, se recolectaron las células por centrifugación durante 10 minutos a 4800 rpm. El aglomerado celular se suspendió en solución salina tamponada de fosfato y luego se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos para lavar las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada de fosfato y entonces se sometieron a ultrasonificación sobre hielo. El lisado de *Escherichia coli* ultrasonificado de esta manera se centrifugó a 6000 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante así obtenido se utilizó como fracción soluble y el precipitado así obtenido se utilizó como fracción insoluble.

La fracción se añadió a una columna de níquel quelado (portador: Sepharosa de quelación (Marca Registrada) Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de la columna: 5 ml, con tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) como tampón equilibrado)) preparada según un método convencional. La fracción no absorbida se lavó con tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) en una cantidad de 10 veces la capacidad de la columna y 20 mM de tampón fosfato (pH 8,0) que contenía 20 mM de imidazol. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con tampón de fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía 100 mM de imidazol. Se añadió la fracción de elución de 20 mM de tampón fosfato (pH 8,0) que contenía 100 mM de imidazol (para el que la elución de la proteína de interés se había confirmado con tinción con Coomassie) a una columna de intercambio fuertemente aniónica (portador: Q Sepharose (Marca Registrada) Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de columna: 5 ml, y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón equilibrado). La fracción que no se absorbe se lavó con 20 mM de tampón fosfato (pH 7,0) en una cantidad de 10 veces la capacidad de la columna y tampón de fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía 200 mM de cloruro sódico. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 5 lechos utilizando tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía 400 mM de cloruro sódico. De esta manera se obtuvieron las fracciones purificadas de proteínas que tenían cada una la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N° 2.

Se dispersaron 200 µl de cada preparación purificada obtenida por el método anterior en 1 ml de tampón de reacción (20 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, pH 7,4) y luego se añadieron 2 µl de enteroquinasa (Novagen). La preparación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche para que reaccionara, se escindió la His tag, y luego se llevó a cabo la purificación de acuerdo con los protocolos adjuntos utilizando el kit Enterokinase Cleavage Capture (Novagen). Luego 1,2 ml de cada preparación purificada obtenida por el método anterior se sustituyó con tampón de fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) utilizando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). La esterilización por filtración se llevó a cabo utilizando 0,22 µm HT Tuffryn Acrodisc (PALL) y entonces se utilizaron los resultantes para los siguientes experimentos.

Ejemplo 4: Preparación de anticuerpos monoclonales contra CAPRINA-1

El antígeno proteico (CAPRINA-1 humana) (100 µg) que se muestra en la SEC ID N° 2 preparada en el Ejemplo 3 se mezcló con un adyuvante MPL+TDM (Sigma) en una cantidad equivalente a la del antígeno proteico. La mezcla se utilizó como una solución de antígeno para ratón. La dilución de antígeno se administró intraperitonealmente a ratones Balb/c de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) y entonces se administraron 3 veces más o 24 veces cada semana hasta completar la inmunización. Se extrajo el bazo a los 3 días tras la inmunización final y entonces se colocó entre dos portaobjetos de cristal esterilizados. Cada resultante se lavó en PBS (-) (Nissui) y luego se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos, de forma que se repitió 3 veces este procedimiento para retirar los sobrenadantes. Se obtuvieron las células esplénicas de esta manera. Las células esplénicas obtenidas se mezclaron con la línea celular SP2/0 de mieloma de ratón (adquirida en el ATCC) con una proporción de 10:1. La solución PEG se preparó mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía un 10 % de FBS calentado a 37 °C y se añadieron 800 µl de PEG1500 (Boehringer) a las células. Se dejó en reposo la solución durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos para retirar los sobrenadantes. Se suspendieron las células en 150 ml de medio RPMI1640 (medio selectivo HAT) que contenía un 15 % de FBS, a la que se añadió un 2 % equivalente de solución HAT (Gibco) y entonces se sembraron en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días bajo condiciones de 37 °C y un 5 % de CO₂ de forma que se obtuvieron los hibridomas resultantes de la fusión de las células esplénicas con las células de mieloma.

Los hibridomas se seleccionaron utilizando un indicador de afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados de esta manera a la proteína CAPRINA-1. Se añadió la solución de proteína CAPRINA-1 (1 µg/ml) que se preparó en el Ejemplo 3 a 100 µl por pocillo de placas de 96 pocillos y luego se dejaron en reposo a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, 0,5 % de solución de seroalbúmina bovina (BSA) (Sigma) a 400 µl por pocillo, y luego las placas se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y luego cada pocillo se lavó 3 veces con 400 µl de PBS-T. Cada sobrenadante de los cultivos de hibridomas que se obtuvo anteriormente, se añadió a 100 µl por pocillo y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y entonces se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió una solución sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y entonces se dejó en reposo durante 15-30 minutos, hasta que se llevó a cabo una reacción de color. Después del desarrollo del color se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para parar la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y la absorbancia a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de hibridoma que producían anticuerpos con alta absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a 0,5 hibridomas por pocillo de placas de 96 pocillos y luego se cultivaron. Tras 1 semana, se observaron hibridomas que formaban colonias sencillas en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron más. Los hibridomas se seleccionaron utilizando la afinidad de unión como indicador (del anticuerpo producido por los hibridomas clonados) con la proteína CAPRINA-1. La solución de proteína CAPRINA-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 3 se añadió a 100 µl por pocillo de placas de 96 pocillos y entonces se dejó en reposo 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 luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y luego cada pocillo se lavó 3 veces con 400 µl de PBS-T. Cada sobrenadante del cultivo de los hibridomas que se obtuvo anteriormente se añadió a 100 µl por pocillo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T. Se añadió un anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió una solución sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y se dejó en reposo durante 15-30 minutos, hasta que se llevó a cabo la reacción de color. Tras el desarrollo de color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para parar la reacción. Se midieron la absorbancia a 450 nm y la absorbancia a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 150 líneas de hibridoma que producían anticuerpos monoclonales que ejercían reactividad con la proteína CAPRINA-1.

A continuación, de entre estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos monoclonales que ejercían reactividad con las superficies de las células de cáncer de mama que expresaban CAPRINA-1. Específicamente, se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml 10^6 células de línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V. El sobrenadante (100 µl) de cada hibridoma anterior se añadió y se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después del lavado con PBS, se añadió un anticuerpo IgG de cabra anti-ratón marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contenía un 0,1 % de FBS y se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia utilizando un FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Al mismo tiempo, se llevó a cabo un procedimiento similar al anterior utilizando un suero sin tratar de ratones Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridoma en vez del anticuerpo para preparar un control. Como resultado, se seleccionaron 11 anticuerpos monoclonales (nº 1 a nº 11) tenían una intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control; es decir, reaccionaban con las superficies de las células de cáncer de mama.

Ejemplo 5. Caracterización de los anticuerpos seleccionados

(1) Clonación de un gen de región variable del anticuerpo monoclonal anti- CAPRINA-1

Se extrajeron los ARNm de las líneas celulares de hibridoma que producían los 11 anticuerpos monoclonales seleccionados en el Ejemplo 4. Se obtuvieron el gen de la región variable de cadena pesada (VH) y el gen de la región variable de cadena ligera (VL) de cada anticuerpo monoclonal anti- CAPRINA-1 por RT-PCR utilizando cebadores específicos de una secuencia derivada de FR1 de ratón y una secuencia derivada de FR4 de ratón. Para la secuenciación, los genes se clonaron separadamente en vectores pCR2.1 (Invitrogen).

(1)-1 RT-PCR

Se preparó el ARNm de cada línea celular de hibridoma (10^6 células) utilizando el kit mRNA micro purification kit (GE Healthcare). Cada ARNm obtenido se sometió a transcripción inversa utilizando un SuperScriptII 1st strand synthesis kit (Invitrogen) para la síntesis de ADNc. Los procedimientos anteriores se llevaron de acuerdo con los protocolos adjuntos a los kits.

Cada ADNc obtenido se utilizó para la amplificación genética de anticuerpos por PCR.

Con el fin de obtener el gen de la región VH, se utilizaron un cebador específico de secuencia FR1 de cadena pesada de ratón (SEC ID N° 130) y un cebador específico de secuencia FR4 de cadena pesada de ratón SEC ID N° 131). Además con el fin de obtener el gen de la región VL, se utilizaron un cebador específico de la secuencia FR1 de cadena ligera de ratón (SEC ID N° 132) y un cebador específico de secuencia FR4 de cadena ligera de ratón (SEC ID N° 133). Estos cebadores se diseñaron con referencia a Jones, S. T. y Bending, M. M. *Bio/Technology* 9, 88-89 (1991). Para la PCR se utilizó el Ex-taq (Takara Bio Inc.). Cada muestra de ADNc se mezcló con 10 x tampón EX Taq (5 µl), mezcla de dNTPs (2.5 mM) (4 µl), cebadores (1,0 µM) (2 µl de cada), y Ex Taq (5U/ml) (0,25 µl). El volumen total se ajustó a 50 µl con agua estéril. Se llevó a cabo la PCR bajo condiciones que comprendían, tras el tratamiento a 94 °C durante 2 minutos, 30 ciclos de una combinación de reacción de desnaturalización a 94 °C durante 1 minuto, hibridación a 58 °C durante 30 segundos, y elongación a 72 °C durante 1 minuto.

(1)-2 Clonación

Cada producto de PCR obtenido anteriormente se sometió a electroforesis en gel de agarosa, y a continuación a escisión de bandas de ADN de la región VH y región VL. El ADN se purificó utilizando el kit QIAquick Gel purification kit (QIAGEN). Cada vector ligado a ADN se transformó en células competentes DH5a (TOYOBO) según un método convencional. Cada transformante (10 clones) se cultivaron una noche en un medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C. El plásmido ADN obtenido se purificó utilizando un Qiaspin Miniprep kit (QIAGEN).

(1)-3 Secuenciación

El análisis de secuencias genéticas de la región VH y la región VL en cada plásmido obtenido anteriormente se llevó a cabo utilizando un cebador directo M13 (SEC ID N° 134) y un cebador inverso M13 (SEC ID N° 135) con un secuenciador de fluorescencia (ABI; DNA sequencer 3130XL) y un kit BigDye terminator Ver. 3.1 cycle sequencing (ABI) según los protocolos adjuntos al kit. Como resultado, se determinó cada secuencia genética (idéntica en 10 clones).

Las secuencias de aminoácidos obtenidas de las regiones variables de cadena pesada se muestran en las SEC ID N° 43, SEC ID N° 73, SEC ID N° 83, SEC ID N° 93, SEC ID N° 103, SEC ID N° 113, y SEC ID N° 123. Las secuencias de aminoácidos obtenidas de las regiones variables de cadena ligera se muestran en las SEC ID N° 47, SEC ID N° 53, SEC ID N° 58, SEC ID N° 63, SEC ID N° 68, SEC ID N° 77, SEC ID N° 87, SEC ID N° 97, SEC ID N° 107, SEC ID N° 117, y SEC ID N° 127.

Específicamente, un anticuerpo monoclonal n° 1 comprende la región variable de cadena pesada de SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 47. Un anticuerpo monoclonal n° 2 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 53. Un anticuerpo monoclonal n° 3 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 58. Un anticuerpo monoclonal n° 4 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 63. Un anticuerpo monoclonal n° 5 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 68. Un anticuerpo monoclonal n° 6 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 73 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 77. Un anticuerpo monoclonal n° 7 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 83 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 87. Un anticuerpo monoclonal n° 8 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 93 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 97. Un anticuerpo monoclonal n° 9 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 103 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 107. Un anticuerpo monoclonal n° 10 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 113 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 117. Un anticuerpo monoclonal n° 11 comprende una región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 123 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 127.

(2) Expresión producida de CAPRINA-1 en las superficies celulares de diferentes células con el uso de los anticuerpos monoclonales obtenidos

A continuación se examinó si se expresaba proteína CAPRINA-1 o no en las superficies celulares de 7 tipos de líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3, y DA-MB-231T) en las que se había confirmado la expresión genética de CAPRINA-1, 3 tipos de otras líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231C, MCF-7, y ZR75-1), 6 tipos de líneas celulares de glioma (T98G, SNB19, U251, y U87G), 3 tipos de líneas celulares de cáncer de riñón (Caki-1, Caki2, y A498), 1 tipo de líneas celulares de cáncer de estómago (MKN45), 1 tipo de líneas celulares de cáncer de colon (Caco2), 3 tipos de líneas celulares de cáncer de pulmón (A549, QG56, y PC8), y 3 tipos de líneas celulares de leucemia (Namalwa, BDCM, y RPI1788). Se centrifugó cada línea celular (10⁶ células) en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió por separado a estas el sobrenadante de hibridomas (100 µl) que contenían los anticuerpos monoclonales n° 1 a n° 11 contra la CAPRINA-1 preparada en el Ejemplo 4 que reaccionaban con las superficies celulares del cáncer y se dejaron en reposo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, cada resultante se suspendió en anticuerpo IgG de cabra anti-ratón marcado con FITC (Invitrogen Corporation) diluido 500 veces en PBS que contenía un 0,1 % de FBS y luego se dejó en reposo sobre hielo 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia utilizando el FACSCalibur (Becton,

Dickinson and Company). Entre tanto, se llevó a cabo un procedimiento similar al anterior utilizando, como control, el anticuerpo control preparado en (5) anteriormente en vez de los sobrenadantes de hibridoma que contenía los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1, preparando así el control. Como resultado, se encontró que la intensidad de fluorescencia era al menos un 30 % más fuerte en todas las células a las que se había añadido los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 que en las células control. Específicamente, se confirmaron aumentos en la intensidad de frecuencias cuando se utilizó por ejemplo, el anticuerpo nº 9: MDA-MB-157: 211 %; T47D: 145 %; MRK-nu-1: 123 %; MDA-MB-231V: 251 %; BT20: 168 %; y MDA-MB-231T: 94 %. Basándose en lo anterior, se confirmó que la proteína CAPRINA-1 se expresaba en las superficies de las células de las líneas celulares de cáncer humanas. Además, la tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia se representaba por la tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia media (valor MFI) en las células. Esta se calcula por la siguiente ecuación.

Tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia media (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((valor de MFI de las células que reaccionan con un anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana) – (valor MFI del control) / (valor MFI del control) x 100

(3) Efectos antitumorales (actividad ADCC) de los anticuerpos contra CAPRINA-1 en las células cancerosas

Se evaluaron los anticuerpos monoclonales seleccionados anteriormente nº 1 a nº 11 en términos de actividad citotóxica (actividad ADCC) en las células cancerosas. Los hibridomas que producen los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 se cultivaron utilizando medio de hibridoma SFM (Invitrogen). Cada sobrenadante obtenido se purificó utilizando Hitrap ProteinA Sepharose FF (GE Healthcare), y a continuación se sustituyó con PBS (-) y se purificó con un filtro de 0,22 µm (Millipore). Cada resultante se utilizó como un anticuerpo para determinar la actividad. La línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 (10⁶ células) se recolectaron en un tubo de centrífuga de 50 ml. Se les añadió cromo 51 (100 µCi), y se incubó a continuación a 37 °C durante 2 horas. Entonces, se lavaron las células 3 veces con un medio RPMI1640 que contenía una 10 % de FBS. Se añadieron las células a los pocillos (10³ células por pocillo) en placas de fondo en V de 96 pocillos. Así, se prepararon las células diana. Se les añadieron los anticuerpos purificados anteriormente (1 µg por pocillo). Se les añadió además, linfocitos de ratón separados del bazo de ratón (2 x 10⁵ células) (1 µg por pocillo), y a continuación se cultivaron bajo condiciones de 37 °C y un 5 % de CO₂ durante 4 horas. Después del cultivo, se determinó el nivel de cromo (Cr) 51 liberado por las células tumorales dañadas en cada sobrenadante del cultivo. Entonces se calculó la actividad ADCC de cada anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRINA-1 humana en las células cancerosas. Como resultado, todos los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 mostraban actividad ADCC contra MDA-MB-157 (20 % o más). Específicamente, por ejemplo, se obtuvieron los siguientes resultados de actividad citotóxica: nº 1: 22,1 %; nº 2: 29,1 %; nº 6: 30,2 %; y nº 9: 32,4 % (véase la Fig. 4). Al mismo tiempo se confirmó la actividad no citotóxica en un caso en el que un procedimiento similar al anterior se llevó a cabo utilizando el anticuerpo monoclonal reactivo contra la proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no a las superficies celulares del cáncer preparado en el Ejemplo 4 (véase la Fig. 4). Los resultados anteriores mostraron que los anticuerpos monoclonales anti- CAPRINA-1 (nº 1 a nº 11) dañaban las células cancerosas que expresaban CAPRINA-1 demostrando una actividad ADCC.

(4) Efectos antitumorales (actividad CDC) de anticuerpos contra CAPRINA-1 en las células cancerosas

Los anticuerpos monoclonales seleccionados anteriormente nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1 se evaluaron en términos de actividad citotóxica (actividad CDC) en las células cancerosas. Se añadió la sangre recolectada de conejos por muestreo sanguíneo en un tubo de Eppendorf y luego se dejaron en reposos a temperatura ambiente durante 60 minutos, y a continuación se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos. Así se preparó el suero para la determinación de la actividad CDC. Se recolectó la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V (10⁵ células) en un tubo de centrífuga de 50 ml. Se le añadió cromo 51 (100 µCi), y a continuación se incubó a 37 °C durante 2 horas. Entonces se lavaron las células 3 veces con un medio RPMI que contenía FBS al 10 % y se suspendió en un suero RPMI que contenía un 50 % de suero de ratón preparado anteriormente. Se añadieron las células a los pocillos (10³ células por pocillo) en placas con fondo en V de 96 pocillos. Se añadieron separadamente los anticuerpos nº 1 a nº 11 obtenidos en (3) anteriormente a los pocillos (1 µg por pocillo), y a continuación se cultivaron bajo condiciones de 37 °C y un 5 % de CO₂ durante 4 horas. Tras el cultivo, se determinó el nivel de cromo (Cr) 51 liberado por las células tumorales dañadas en cada sobrenadante de cultivo. Se calculó la actividad CDC contra MDA-MB-231V que demostraba el anticuerpo monoclonal anti- CAPRINA-1 en cada sobrenadante de hibridoma. Como resultado, todos los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 mostraban una actividad CDC (30 % o más). Al mismo tiempo, se confirmó la actividad no citotóxica en un caso en el que se llevó a cabo un procedimiento similar al anterior utilizando el anticuerpos monoclonal reactivo contra una proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no contra las superficies celulares del cáncer preparado en el Ejemplo 4 (véase la Fig. 4). En consecuencia, se ha revelado que los anticuerpos contra CAPRINA-1 (nº 1 a nº 11) pueden dañar las células que expresan CAPRINA-1 también demostrando una actividad CDC.

Ejemplo 6: Efectos antitumorales *in vivo* de los anticuerpos monoclonales anti- CAPRINA-1 en los ratones

A continuación se evaluó los efectos antitumorales *in vivo* de los anticuerpos monoclonales obtenidos nº 1 a nº 11 contra la CAPRINA-1 en ratones que soportaban un tumor. Los anticuerpos que se utilizaron en este Ejemplo se obtuvieron sometiendo el sobrenadante de cada hibridoma a una columna de purificación de la manera descrita anteriormente.

Los efectos antitumorales de los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1 se examinaron utilizando ratones que soportaban un tumor en los que se había trasplantado una línea celular de cáncer derivado de ratón que expresaba CAPRINA-1. Se trasplantaron células CT26 (adquiridas en el ATCC) subcutáneamente en las porciones dorsales de 70 ratones Balb/c (Japan SLC, Inc.)(10⁶ células por ratón). Cada tumor se dejó crecer hasta que el diámetro del mismo llegó a aproximadamente 7 mm. Los ratones que soportaban el tumor (60 de 70) se sometieron a administración vía intraperitoneal de anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1 y un tipo de anticuerpo monoclonal (reactivo a la proteína CAPRINA-1 en sí misma pero no a las superficies celulares del cáncer) preparado en el Ejemplo 4 (5 ratones por anticuerpo) a una dosis de 300 µg (300 µl) por ratón. Entonces, cada anticuerpo se administró por vía intraperitoneal a la misma dosis que los ratones que soportaban tumores relevantes 3 veces en total durante 2 días. El tamaño del tumor se midió cada día para observar los efectos antitumorales. Los 10 ratones que soportaban tumores restantes se sometieron a la administración de PBS (-) en vez de un anticuerpo. El grupo de estos ratones se designó como grupo control. Como resultado de la observación de los efectos antitumorales, en el caso del grupo de ensayo en el que se administraron los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1, se produjo regresión tumoral tal que el volumen tumoral al principio de la administración de los anticuerpos (100 %) descendió al 50 % el día 4, a aproximadamente el 10 % el día 6, y varios porcentajes el día 8. Una regresión tumoral completa tuvo lugar los días 11 a 14 (véase la Fig. 5). Por otro lado, en el grupo de control, aumentó el volumen tumoral a aproximadamente el 260 %, 350 %, 550 %, y 800 % del volumen original los días 4, 6, 8, y 11, respectivamente (véase la Fig. 5). Además, en el grupo de ratones en el que se había administrado el anticuerpo monoclonal (reactivo a la CAPRINA-1 en sí misma pero no con las superficies celulares del cáncer), no se pudieron demostrar efectos tumorales y el crecimiento tumoral se produjo como en el grupo de control. Los resultados indican que los anticuerpos monoclonales obtenidos nº 1 a nº 11 contra la CAPRINA-1 muestran fuertes efectos antitumorales *in vivo* en las células cancerosas que expresan CAPRINA-1. Además, se obtuvo el tamaño del tumor calculando el volumen tumoral por la siguiente fórmula: diámetro largo x diámetro corto x diámetro corto x 0,5.

Además, los anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra la CAPRINA-1 se administraron de la manera descrita anteriormente para los ratones (Balb/c) que soportaban un tumor en los que se habían trasplantado células cancerosas N1E de ratón (adquiridas en el ATCC). Esto resultó en regresión tumoral completa el día 15 tras la administración de anticuerpos. Por otro lado, en el grupo de control, el volumen tumoral aumento hasta aproximadamente el 950 % del volumen original (véase la Fig. 6).

Ejemplo 7: Identificación de un péptido de proteína CAPRINA-1, al que se une un anticuerpo que reacciona contra la superficie celular del cáncer

Con el uso de anticuerpos monoclonales nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1, que reaccionan con las superficies celulares del cáncer (obtenidas anteriormente), se identificaron las secuencias parciales en la proteína CAPRINA-1 que reconocen estos anticuerpos monoclonales.

Primero, se añadió DTT (Fluka) a 100 µl de una solución preparada disolviendo una proteína CAPRINA-1 recombinante a una concentración de 1 µg/µl con PBS a una concentración final de 10 mM, y a continuación se hizo reaccionar a 95 °C, hasta que se llevó a cabo la reducción de los puentes disulfuro en la CAPRINA-1. Luego se añadió yodoacetato (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con una concentración final de 20 mM y se llevó a cabo una reacción de alquilación por grupos tiol a 37 °C durante 30 minutos bajo condiciones de sombra. Se añadieron cincuenta (50) µg de cada anticuerpo monoclonal nº 1 a nº 11 contra CAPRINA-1 a 40 µg de la proteína CAPRINA-1 alquilada reducida. El volumen de la mezcla se ajustó a 1 ml de tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) y luego la mezcla se dejó reaccionar una noche a 4 °C mientras se agitaba y mezclaba cada mezcla.

A continuación se añadió tripsina (Promega) a una concentración final de 0,2 µg. Tras 1 hora, 2 horas, 4 horas, y después a las 12 horas de reacción a 37 °C, se mezclaron los resultantes con perlas de cristal de proteína A (GE), que se habían sometido anteriormente a bloqueo con PBS que contenía un 1 % de BSA (Sigma) y luego se lavó con PBS, en 1 mM de carbonato cálcico y tampón NP-40 (20 mM de tampón fosfato (pH 7,4), 5 mM de EDTA, 150 mM de NaCl y 1 % de NP-40) y después 30 minutos de reacción.

Las mezclas de reacción se lavaron cada una con 25 mM de tampón de carbonato amónico (pH 8,0) y luego se eluyeron los complejos antígeno-anticuerpo utilizando 100 µl de ácido fórmico al 0,1 %. Se realizó un ensayo LC-MC con los productos eluidos utilizando QTOF Premier (Waters-MicroMass) según los protocolos adjuntos al instrumental.

Como resultado, se identificó el polipéptido con la SEC ID N° 136 como una secuencia parcial de la CAPRINA-1, que había sido reconocida por todos los anticuerpos monoclonales n° 1 a n° 11 contra la CAPRINA-1. Además, se identificó el péptido de la SEC ID N° 137 como una secuencia parcial del polinucleótido de la SEC ID N° 136 anterior, péptido que reconocían los anticuerpos monoclonales n° 2 a n° 5, n° 6 a n° 8, y n° 10. Se reveló además que los anticuerpos monoclonales n° 2 a n° 5 reconocían el péptido de la SEC ID N° 138 que era un péptido con una secuencia parcial del péptido SEC ID N° 137.

Aplicabilidad industrial

10 Los anticuerpos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de cánceres.

Texto libre del listado de secuencias

15 Cebadores: SEC ID N° 31 a 39 y 130 a 135

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> TORAY INDUSTRIES, INC.
- 20 <120> Composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del cáncer
- <130> PH-4051-PCT
- 25 <150> JP 2008-201928
- <151> 05-08-2008
- <150> JP 2009-87285
- <151> 31-03-2009
- 30 <160> 138
- <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1
- 35 <211> 5562
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- <220>
- 40 <221> CDS
- <222> (190)..(2319)
- <223>
- <400> 1

ES 2 502 940 T3

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgtcccggc tctgcctca ctaggagcgg	60
ctctcgggtc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcca cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttccag 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

ES 2 502 940 T3

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	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	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		

ES 2 502 940 T3

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	
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	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt							1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val							
		515		520		525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag							1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln							
		530		535		540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa							1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln							
		545		550		555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat							1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His							
		560		565		570	
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct							1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro							
		575		580		585	

ES 2 502 940 T3

cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat	2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	
595 600 605	
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg	2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met	
610 615 620	
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt	2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly	
625 630 635	
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct	2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	
640 645 650	
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 ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gactgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcaactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtctaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatag ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189

ES 2 502 940 T3

ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac 3249
 actctcgggc acatgttttt ccttcagcctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc 3309
 aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt 3369
 ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatgggata 3429
 agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aacttggtgt tcaacagcta 3489
 gcagcttatg tgattcacc ccatgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca 3549
 gcaacatttc totagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609
 ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
 agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
 ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789
 tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
 taatgggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt 3909
 ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcacc attagacaac 3969
 tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt 4029
 caaaagtttt gtaggggtgg gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
 aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149
 ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgogtg ctttaaatga 4209
 catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
 atttgtgggt tactgggtaa tccttagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
 atttgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509
 actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttctttt tttgaaacta aatttttctt 4569
 tttttgggta ttttaccatc acagtttaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
 tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcaattaagat 4689
 ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
 ctttttgttt ggtcaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcaactgtag ctcttggtgt agcaagctca catacaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaagggt agaatggtat 4929
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
 aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049

ES 2 502 940 T3

atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcttaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
 atatnttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289
 tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatggt 5529
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

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

5

<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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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*

10 <220>
<221> CDS
<222> (190)..(2274)
<223>

<400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg      60
ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc      120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cgcctccgc      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

```

15

ES 2 502 940 T3

cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp 80 85 90	471
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys 95 100 105 110	519
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr 115 120 125	567
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu 130 135 140	615
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys 145 150 155	663
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly 160 165 170	711
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr 175 180 185 190	759
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln 195 200 205	807
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu 210 215 220	855
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu 225 230 235	903
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250	951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270	999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285	1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300	1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315	1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca	1191

ES 2 502 940 T3

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
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
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt					1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val					
	515		520		525
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag					1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln					
	530		535		540
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa					1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln					
	545		550		555
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat					1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His					

ES 2 502 940 T3

560	565	570	
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct			1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro			
575	580	585	590
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat			2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn			
	595	600	605
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg			2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met			
	610	615	620
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt			2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly			
	625	630	635
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct			2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser			
	640	645	650
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
cag cag aat ttc aag cga ggc tot 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 aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc			2294
Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp			
	690		
ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt			2354
tccagacttg ttgctagga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atottggacc			2414
caaattttaa tttttgaatg atttaatttt cccgtttact atataaactg tcttgaaaac			2474
tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc			2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg			2594
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattctctt tcattttttt gaaacatgcc			2654
tattatattt tagggccaga caccotttta tggccggata agccatagtt aacatttaga			2714
gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggaac ctctattagt			2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg			2834
agctatactt aaaaaaatt acaggttttag agagtttttt gtttttcttt tactgttggc			2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat			2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc			3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat			3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca			3134

ES 2 502 940 T3

cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggta 3194
 tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254
 tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314
 gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tggtgctttt 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*

5

<400> 4

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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

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

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

<400> 5

```

gtcacaaata acttgaggtt 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
    
```

15

ES 2 502 940 T3

	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	gtt	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	
325					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			

ES 2 502 940 T3

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
 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 ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta 1462

ccataatag ttaccagaag agttattatc tatttgittc ccctttcagg aaacttattg 1522

taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg 1582

gaaaaaaaa aaaaaaaaa aaa 1605

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

5

<400> 6

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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

	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
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
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

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

<400> 7

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	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu 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	

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 355 360 365	1104
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 370 375 380	1152
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 385 390 395 400	1200
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415	1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430	1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445	1344
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460	1392
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 tct 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	1776

ES 2 502 940 T3

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						715						
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcc	aaaacacact	ggccagtgt	ccataat	atg										2214	
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact											2274	
gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag											2334	
gaaactat	ttattctgca	tgttcttct	aagcgtc	atc	ttgagccttg	cacatgatac										2394	
tcagattcct	cacccttgct	taggagtaaa	acataataca	ctttacagg	tgatatctcc											2454	
atagttat	gaagtggctt	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattg	ataaaaatca											2514	
acaaatcagc	cctagagtta	ttcaa	aatggt	aattgacaaa	aactaaaata	tttcccttg										2574	
agaaggagtg	gaatgtggtt	tggcagaaca	actgcatttc	acagcttttc	cggttaaatt											2634	
ggagcactaa	acgtttagat	gcataccaaa	ttatgcatgg	gccttaata	taaaaggctg											2694	
gctaccagct	ttgacacagc	actattc	atc	ctctggccaa	acaactgtgg	ttaaacaaca										2754	
catgtaaat	gctttttaac	agctgatact	ataataagac	aaagccaaaa	tgcaaaaatt											2814	
gggctttgat	tggcactttt	tgaaaaatat	gcaacaaata	tgggatgtaa	tctggatggc											2874	
cgcttctgta	cttaatgtga	agtatttaga	tacctttttg	aacacttaac	agtttcttct											2934	

ES 2 502 940 T3

gacaatgact ttgtaagga ttggactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggctact gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttggca catgtttttc ctgcagcctg aagggtttta 3114
 aaagaaaaag atatacaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaaa 3294
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354
 tttatggta tctccagcag ctgtttctgt agtaactgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcaactagt ctgtgtgctt atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacgcaaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtatttt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaa 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctccctg 4014
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgcttgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatttta 4074
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
 tcctatatat aaaactaat 4154

<210> 8
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 8

5

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

```

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

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

```

48

15

ES 2 502 940 T3

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu 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	

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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	ggt	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	aat	att	ttg	tgg	tgg	tga			2109
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp				
	690					695					700						
tcctagctcc	taagtggagc	ttctgttctg	gccttggaag	agctgttcca	tagtctgcat												2169
gtaggttaca	tgtaggaat	acatttatca	ttaccagact	tgtagctagg	gattaaatga												2229
aatgctctgt	ttctaaaact	totcttgaac	ccaaatttaa	ttttttgaat	gactttccct												2289
gttactatat	aaattgtott	gaaaactaga	acatttctcc	toctcagaaa	aagtgttttt												2349
ccaactgcaa	attatttttc	aggtcctaaa	acctgctaaa	tgtttttagg	aagtacttac												2409

ES 2 502 940 T3

tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
 attcctcttt cttttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
 ttctggtttt ttttcttta ccataggaaa actgtttctt gtttgccag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt 2829
 aagggaagtt aaattgaata ggtttctctt agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
 tacaagtcat tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt ttttaacagtt taggtaacaa 3189
 ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgta cttactactg 3249
 aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
 cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcaactc 3369
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaatactcc attagctcta 3429
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacagggtga 3489
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgcc acatgcttct 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaag aaaaacccaaa 3609
 tgccattttt gtcttctag tctgtggagg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
 caggaaactt attgtaaag gactgttttc atccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
 ctttatatta cctggatag gaaggaaact atttttattc tgcattttct tctaagcgt 3909
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tctcaccct tgettaggag taaaacataa 3969
 tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggtaattga 4089
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
 tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209
 atgggcctt aatataaaag gctggtacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269

ES 2 502 940 T3

ccaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atagcaaca 4389
 aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509
 ttctttataa tgtacattgt ctgtcactaa tctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
 ttggtagcagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629
 tttctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtggtt tagattgatt tccctatttt 4749
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
 ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
 ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctggtt ctgtagtact 4929
 tgcatttacc 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	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		

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

355	360	365																							
Asp 370	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser										
Met 385	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	400									
				Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	415					
				Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	430					
				Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	445					
				Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	460					
				Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	480					
				Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	495					
				Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	510					
				Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	525					
				Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	540					
				Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	560					
				Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	575					
				Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	590					
				Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	605					

ES 2 502 940 T3

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

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

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(2090)
<223>

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg gcc 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

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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	
					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	
					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	ggt	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	

ES 2 502 940 T3

	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 ttaaagcca aaaacacact ggccagtgtc ccataatatg ttaccagaag					2130
	agttattatc tattgtttct ccccttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc					2190
	cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt					2250
	ttattctgca tgttcttctc aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct					2310
	cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttattt					2370
	gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc					2430
	cctagagtta ttcaaaggtt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg					2490
	gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa					2550
	acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct					2610
	ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt					2670
	gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat					2730
	tggcactttt tgaaaaatat gcaacaata tgggatgtaa tctggatggc cgttctgta					2790
	cttaatgtga agtattttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact					2850
	tttgaagga ttgtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct					2910
	cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggctact gatgaaaata tctaatggat					2970
	aatcataaca ctcttggtea catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag					3030
	atatcaaatg cctgtgtea ccacctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat					3090
	gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg					3150
	gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca					3210
	acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggtta					3270
	tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc					3306

ES 2 502 940 T3

<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

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 2 502 940 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

ES 2 502 940 T3

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 Gly Cys Arg Lys
 675

<210> 13
 <211> 2281

ES 2 502 940 T3

<212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

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

<400> 13

5

10

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 Lys 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	

ES 2 502 940 T3

	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										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										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	

ES 2 502 940 T3

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 Ala 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 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	

ES 2 502 940 T3

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	
705 710 715	
tctgattcac aggattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact 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	
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	

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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 ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt	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 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

15

ES 2 502 940 T3

Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe	
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 cct 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	

ES 2 502 940 T3

	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	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 tcc 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	

ES 2 502 940 T3

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 totgattcac aggattatgt	2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatgt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc	2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc taaaaatcag ccctagagtc	2588
attcagtggg aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga	2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttoca cttaaattgg agcactgaac	2708
atttagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccgc	2768
cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtgggtc 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

ES 2 502 940 T3

cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128
aatcataaca ctcttgggta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188
acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248
gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308
gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 3368
aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 3386

5 <210> 16
<211> 708
<212> PRT
<213> *Bos taurus*
<400> 16

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

10

ES 2 502 940 T3

				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			

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1917)
 <223>

<400> 17

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

15

ES 2 502 940 T3

Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu		
	130					135					140						
tgg	gac	ttg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	tct	gtc	tgt	gga	aca	acc	tat	480	
Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr		
145				150					155						160		
aaa	gct	ctg	agg	gaa	att	ggt	gag	cgt	ggt	ttc	cag	tcc	aac	tac	ttt	528	
Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe		
			165					170						175			
gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	ctc	tgt	gag	gag	gaa	gag	gct	576	
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala		
			180					185					190				
acc	tca	gct	cca	aca	gct	gaa	gac	cag	gga	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	624	
Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu		
			195				200					205					
cca	gca	gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	672	
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr		
	210					215						220					
gta	aat	aga	cag	ttt	atg	gca	gaa	gcg	cag	ttc	agt	ggt	gag	aag	gag	720	
Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Ala	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu		
225				230					235						240		
cag	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtc	gag	acg	gtc	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	768	
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu		
			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	ggt	1008	
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val		
			325					330						335			
tgc	cct	cca	ggt	cat	gct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	ggt	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	ggt	cct	ttg	ggt	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		

ES 2 502 940 T3

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
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
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg 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 ccg 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

ES 2 502 940 T3

```

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 attgtttctc cttttcagga aacttattgt aaagggactg  2037

ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg  2097

aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac  2157

tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataaatc  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 ggccaaaoga ctgtggttaa  2517

aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaaagct aaaatgcaaa  2577

attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat  2637

ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct  2697

tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ctttatgaca tacattgtct  2757

gttgctaadc cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa  2817

tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt  2877

taaaagggaaa agatatcaaa tgctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa  2937

aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt  2997

ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagtt gtatcttgaa  3057

acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc  3117

catttatggt tatctccagc agcaatttct cta                                3150

```

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

<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

```

5

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

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

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

<400> 19

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctccagagccg 60
 cggggacagg gccaagcggc ctgcgccacc ggagcgcacg tctctgttct 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 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

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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 Gln 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 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 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

ES 2 502 940 T3

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	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	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	cgg	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	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		

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
 ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacacaa tgtaaattgc tctttagtag 2942
 tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
 atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
 tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttggca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaag atatcaaatg 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatottg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttggg ttatgtctag tagctgttcc 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttcctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtcttg 4082
 acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262
 aatccoctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataathtt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac 4442
 ttgtttattt ttttaagttg ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622

ES 2 502 940 T3

ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
 ttaatattcc taaaaagatg atttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
 tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtatgaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
 ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac 5162
 ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctgaaaaa 5342
 acttagaaac tgttgatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
 caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462
 agaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tggtagcact 5522
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga 5702
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgaccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
 tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc 6062
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

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

5

<400> 20

10

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly

ES 2 502 940 T3

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	

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

5

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

10

ES 2 502 940 T3

<223>

<400> 21

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gccgcgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctccccgtc cgtctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt 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 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 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

```

ES 2 502 940 T3

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	395
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tot			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 tot			1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser			
430	435	440	

ES 2 502 940 T3

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455	1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475	1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Leu Pro Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490	1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505	1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520	1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
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 tcg 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

ES 2 502 940 T3

gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg 2235
 Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro
 685 690 695

 caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt 2282
 Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 700 705

 ttaatgccca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc 2342
 tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca 2402
 ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca 2462
 tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc 2522
 cttgcttagg agtaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga 2582
 agtggcttgg aaaaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642
 ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702
 aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca 2762
 ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggtctg 2822
 ctaccagcct tgacatagca ctactatgc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882
 tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942
 ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacct taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttgtgca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242
 aaagaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
 ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt 3542
 ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag cagtgactta gccatatggt 3662
 ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcoctat gaactgaatg 3722
 ctgcttgctc cattccattt tatgtcatgg agaataatt ccacttggtta acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
 tttttttttt ttocaagcog gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902

ES 2 502 940 T3

gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
ccacattcaa aagttttgta ggggtggtga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
ataaataaaa taagttcttg actttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082
gttatctggt tacttttgcc aagactatth tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa 4142
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa 4202
atgtttggtg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataattht 4262
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
aaagttgtht gtagtttgac ttgtttatth ttttaagttgc ttattcctth caacagcaac 4442
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatthcaag 4502
actgtthtaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtctthtcc ttaagatctg 4562
agtctthgth actcagatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622
ttgtthggt caagtgtga ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
ttagttagt aagactataa aatctthtgt acatgcacaa ttcacagtat gthtagatc 4742
cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt thtgcttagg 4802
gccatthtat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg atthththtcc atctthtctc 4862
ctctthtgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaat 4922
aactctata gthctthtgt ctctatatgt atthcatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggt cthggcagac 5042
aaccagtht taagtgcaga atgtagthaa gcagctthcat atatgtgcca ggcaatthgt 5102
thtgthaaat thtcatctac ttaaggaaat aggttattgt agcttaggct gatcataccc 5162
thcattthcaa cthtaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtactthta 5222
gththtatcga gtataagthta acagaaaaag thaaattaagc thtgctthta ctatthtgaa 5282
thtatataca thctggaaaa actthgaaac tgtgtatath thcattagat thaaattath 5342
gaaaatgtga thgtthtatag caaagcctgt gagtthcata caccctaagg thaaactcctt 5402
aagtgtctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg thctththtaag thaaagctc 5462
gactactgta thgttagcact gtacattaat agtctgthgt gaagctthgag cagthtctctg 5522
catagctthg atctthcacc gthggcattg thaaatagcag thctctctgat thactthaaa 5582
ctthaaagtca gthththgta thththththg thagtctthaa thctctctthaa thactatath 5642
thctthtagca gacaacctga aththattag cacattthggg thctctctthg thggcattat 5702

ES 2 502 940 T3

```

ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccocctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtgggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttctcca tgttagttt 6002
ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt tttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

5

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

<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

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

```

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
<222> (139)..(2235)
<223>

<400> 23

```

cccacgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gccgcgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgc 60
tctccccgtc cgtctctga cttgctggtc ttgtccttc ctcgcgtttt tttctctcc 120
tctctctcgc 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 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

```

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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		

ES 2 502 940 T3

	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 gtt 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		

ES 2 502 940 T3

cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly	1947
590 595 600	
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn	1995
605 610 615	
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr	2043
620 625 630 635	
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr	2091
640 645 650	
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser	2139
655 660 665	
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro	2187
670 675 680	
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	2235
685 690 695	
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact	2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag	2415
gaaactatctt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata	2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata	2535
atatctccat agttagttag agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct	2595
tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat	2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc	2715
tttccatta aattggagca cgcacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt	2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa	2835
acgactgtga ttaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa	2895
gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg	2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact	3015
taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca	3075
taattgcatt gtcataccta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata	3135
ggtagctgat gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct	3195

ES 2 502 940 T3

cctgcagcct gaaagttcct aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcacoggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagccttttg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcattttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgcccta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615
 cagtgactta gccatagtt ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgcc cattccattt tatgtcatgg agaataatt 3735
 ccacttggtt acacaaaggc taagttaatg ttatttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaacctt ttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcattcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgtcagggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035
 tggtaacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagaetattt tgccagcacc 4095
 tacacttgty tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tghtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttogggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc 4395
 ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagc tagcatgcc 4755
 ttgatgactt tttgcttagg gccatfffat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg 4815
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tccaatgatt gtagtaaatt aactctotata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagottcat 5055

ES 2 502 940 T3

atatgtgccca ggcaatttgt tttgttaa at ttcac tctac ttaaggaa at agggatttgt 5115
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaaac tgttgtatat 5295
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
 caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
 tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
 gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
 tatocctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttgga tattttattg taagtcttaa 5595
 tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
 aagacactgg agtgaccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa 5775
 tgataaatat atgacttagt cggtagatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
 ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
 tgtgtattgt ttttttttgg 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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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
 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

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

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

<400> 25

gctggctggc taagtcoctc ccgcgccggc tcttgtocca ctaggagcag ctacagagccg 60
 cggggacagg gcgaagcggc ctgcccacac 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

5

10

15

ES 2 502 940 T3

	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 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 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			

ES 2 502 940 T3

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 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 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	
465 470 475 480	
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 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	

ES 2 502 940 T3

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 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 agtccgcatg taggttacat gtttaggaata catttatctt ttcagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atthttgaat gactttccct gctgtgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgtttt tccaactgga aatttatthtt tcaggtctta aaacctgcta aatgtthtta	2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atthttggaa cgagcttgaa catttatata	2597
aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcatattat atthaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agthtttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat	2717

ES 2 502 940 T3

ctaaacttga acacttttag gaccaatggt 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 gtttttggct ggccatgaca 3017
 tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077
 ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137
 aagtatcaaa ggtatttga tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatcca cctttagtagca 3197
 tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257
 gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317
 agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377
 gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437
 ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497
 catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

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

5

<400> 26

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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

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

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

<400> 27

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt 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
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
    
```

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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	380 385 390 395
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 ccg 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	

ES 2 502 940 T3

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 tcg 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 tct 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 tctagctcc	tatgtggagc	2237
Ala Pro Arg Gly	Asn Ile Leu Trp	Trp		
	685	690		
ttctgttctg gcottggaag	aactgttcat agtccgcatg	taggttacat gttaggaata		2297
catttatctt ttccagactt	gttgctaaag attaaatgaa	atgctctggt tctaaaattt		2357
catottgaat ccaaatttta	atTTTTgaat gactttccct	gctgttgtct tcaaaatcag		2417
aacattttct ctgcctcaga	aaagcgtttt tccaactgga	aatttatTTT tcaggtctta		2477
aaacctgcta aatgttttta	ggaagtacct actgaaactt	tttgaagac atTTTTgaa		2537
cgagcttgaa catttatata	aatttattac cctotTTgat	tttgaaca tgcatttat		2597
atntagctg agaagccctt	caaatggcca gataagccac	agtttttagct agagaacct		2657
ttagaattga cataactaat	ctaaacttga acactTTtag	gaccaatggt agtgttctaa		2717
ataccaacat atTTctgatg	tttaaacaga tctcccaaat	tcttaggacc ttgatgtcat		2777
taaaatttag aatgacaagc	ttaagaggct ttagtttcat	ttgttttca agtaatgaaa		2837
aataatttct tacatggcca	gatagttaat ttgttgaaca	attacaggta gcatttcatg		2897
taatctgatg ttctaaatgg	ttctcttatt gaaggagggt	aaagaattag gtttcttaca		2957

ES 2 502 940 T3

gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077
gtcatctggg aaaaactactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc 3137
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttggtga 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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

370		375		380
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp				
385		390		395
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala				
		405		410
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu				
		420		425
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln				
		435		440
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln				
		450		455
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser				
465		470		475
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser				
		485		490
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln				
		500		505
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn				
		515		520
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn				
		530		535
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln				
545		550		555
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp				
		565		570
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn				
		580		585
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val				
		595		600
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg				
		610		615
				620

ES 2 502 940 T3

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

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

<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 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	

5

10

15

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp	
355	360 365
tct atg ctg gag ttt gag aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	1152
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	
370	375 380
gca cag ccc atg aat cca gca cag aat ttg gac atg ccg caa atg gtc	1200
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val	
385	390 395 400
tgc cct cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt	1248
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
	405 410 415
cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt	1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
	420 425 430
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	

ES 2 502 940 T3

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	
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

10

ES 2 502 940 T3

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

ES 2 502 940 T3

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

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

ES 2 502 940 T3

	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							

5 <210> 31
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador T3

<400> 31
 aattaaccct cactaaaggg 20

15 <210> 32
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> cebador T7

<400> 32
 taatacgact cactatagg 19

25 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> cebador

<400> 33
 aaggtttgaa tggagtgc 18

35 <210> 34
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

40

ES 2 502 940 T3

<220>
 <223> cebador

 5 <400> 34
 tgctcctttt caccactg 18

 <210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> cebador GAPDH

 15 <400> 35
 gggctgcttt taactctg 18

 <210> 36
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Artificial

 <220>
 <223> cebador GAPDH

 25 <400> 36
 ccaggaaatg agcttgac 18

 <210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Artificial

 <220>
 <223> péptidos

 35 <400> 37

 Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln
 •1 5 10
 40
 <210> 38
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> cebador

 50 <400> 38
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

 <210> 39
 <211> 23
 <212> ADN
 55 <213> Artificial

 <220>
 <223> cebador

 60 <400> 39
 ctcgagttaa ttcacttgct gag 23

 <210> 40
 <211> 5

ES 2 502 940 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5
<400> 40
Asp Tyr Asn Met Asp

1 5
<210> 41
<211> 17
<212> PRT
10 <213> *Mus musculus*

<400> 41

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

15
Gly
<210> 42
<211> 11
<212> PRT
20 <213> *Mus musculus*

<400> 42

Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

25
<210> 43
<211> 148
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30 <400> 43

Met Glu Trp Ser Gly Val Phe Ile Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 44

10 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 45

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

25 <210> 46
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 46

ES 2 502 940 T3

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr
 1 5

5 <210> 47
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 47

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

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 35 40 45

Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
 50 55 60

Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
 100 105 110

Ser Thr Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
 115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Asn Pro Tyr Asp
 130 135

15 <210> 48
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 48

ES 2 502 940 T3

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240
 cagaagttca agggaaagc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

5 <210> 49
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 49

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240
 cagaagttca agggaaagc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

10
 15 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 50

Leu Trp Ser Val Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser
 1 5 10

20
 25 <210> 51
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 51

Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser
 1 5

30
 35 <210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 52

ES 2 502 940 T3

Gln His Asn His Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

5
 <210> 53
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10
 <400> 53

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

15
 <210> 54
 <211> 398
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 54

ES 2 502 940 T3

gcggtcctgc ggtgctctag aggactacta gtcatatgga tttccgatat ccagctgacc 60
 cagtctccat cctccctggc tgtgacagca ggagagaagg tcactatgag ctgcaagtcc 120
 agtcagagtc ttttgtggag tgtaaaccag aagaactact tgtcctggta ccagcagaaa 180
 caaaggcagc ctctaaact gottatctat ggggcatcca ttagagaatc ttgggtccct 240
 gatcggttca caggaagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccattag caatgtgcat 300
 gctgaagacc tagcagttta ttactgtcaa cacaatcatg gcagctttct ccctcacgt 360
 tcggagcagg taccaagctg gagatcaaac aatoggat 398

5 <210> 55
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 55

10 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 56

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

25 <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 57

30 Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe
 1 5

35 <210> 58
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 58

ES 2 502 940 T3

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

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

5 <210> 59
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 59

gaggactact agtcatatgg attcogatat ccagctgacc cagtctccag cctccctatc 60
 tgcattctgtg ggagaaactg tcaccatcac atgtcgagca agtggaata ttcacaatta 120
 tttagcatgg tatcagcaga aacagggaaa atctctcag ctctgtgtct ataatgcaa 180
 aaccttagca gatggtgtgc catcaagggt cagtggcagt ggatcaggaa cacaatattc 240
 tctcaagatc aacagcctgc agcctgaaga ttttgggagt tattactgtc aacatttttg 300
 10 gagtacgctc acgttcggag gtggtaccaa gctggagatc aaacaatcgg atc 353

15 <210> 60
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 60

20 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 61
 <211> 7

ES 2 502 940 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5 <400> 61

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

10 <210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 62

15 Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

20 <210> 63
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 63

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

25 Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln
85 90

30 <210> 64
<211> 283
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 64

ES 2 502 940 T3

```

tcaggagata gagtcagtct ttctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac    60
tggtatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggtttctca tcaagtatgc ttcccagtcc    120
atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt    180
atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg    240
ccgtacacgt tcggtgcagg taccaagctg gagatcaaac aga                        283

```

5 <210> 65
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 65

10 Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser
 1 5 10

15 <210> 66
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 66

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys
 1 5

25 <210> 67
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 67

30 Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

35 <210> 68
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 68

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 69
 <211> 317
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 69

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaaccctc ctaaactcct ggtctatcct 120
 gcaactgctta totatgaggc atccattaca aaatcctgtg tcctgatcg gttcacacga 180
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgaccttaatt 240
 ttttattact gtcaacacaa tcgtggcagc tttctcccct caagtccggg gcaggtacca 300
 agaaggagat caaacia 317

10
 15 <210> 70
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 70

Gly Tyr Thr Met Asn
 1 5

20
 25 <210> 71
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 71

ES 2 502 940 T3

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 1 . 5 10 15

5
 <210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 72

Trp Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5

10
 15
 <210> 73
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 73

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

20
 <210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25
 <400> 74

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala
 1 5 10

30
 <210> 75
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 502 940 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 75

5 Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr
1 5

<210> 76

<211> 9

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 76

15 Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn Glu
1 5

<210> 77

<211> 90

20 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 77

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
1 5 10 15

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr Gly Leu Pro Asp Arg Phe Pro Gly
35 40 45

Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Thr Asn Val Gln Ser
50 55 60

Glu Asp Leu Glu Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn
65 70 75 80

Glu Phe Arg Gly Cys Thr Lys Val Pro Ile
85 90

25 <210> 78

<211> 301

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

30 <400> 78

ES 2 502 940 T3

gatatacctgc aggccttctgg ttactcattc actggctaca ccatgaactg ggtgaagcag 60
 agccatggaa agaacottga gtggattgga cttattaatc cttacaatgg tggtagtagc 120
 tacaaccaga agttcaaggg caaggccaca ttaactgtag acaagtcac cagcacagcc 180
 tacatggagc tcctcagtct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagatgg 240
 ggggtatggt cggctatgga ctactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctcaaaa 300
 a 301

5 <210> 79
 <211> 290
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 79

gacagggcca gcatcacctg caaggccagt caaatgttc gtactgctgt agcctggat 60
 caacagaaac caggcagtc tcctaaagca ctgatttact tggcatccaa cggggacact 120
 ggactccctg atcgtctccc aggcagggga tctgggacag atttactct caacattacc 180
 aatgtgcaat ctgaagacct ggaagattat ttctgtctgc aacattgtaa ttatcctaac 240
 10 gagttcagag gttgtaccaa ggtgccaatc taaagaacaa acaccccctg 290

15 <210> 80
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 80

Ser Tyr Trp Met Gln
 1 5

20 <210> 81
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 81

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 82
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 82

Ala Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr
 1 5 10

40 <210> 83
 <211> 116

ES 2 502 940 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 83

5

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> 84
 <211> 11
 <212> PRT

10

<213> *Mus musculus*

<400> 84

15

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
 1 5 10

<210> 85
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 85

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp
 1 5

25

<210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30

ES 2 502 940 T3

<400> 86

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
1 5

5 <210> 87
<211> 100
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 87

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

15 <210> 88
<211> 352
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

20 <400> 88

aactgcagga gtctggggct gagctggcaa gacctggggc ttcagtgaag ttgtcctgca 60
aggcttctgg ctacaccttt actagctact ggatgcagtg ggtaaaacag aggcttggac 120
agggtctgga atggattggg gctatttata ctggagatgg tgatactagg tacactcaga 180
agttcaaggg caaggccaca ttgactgcag ataaatcctc cagcacagcc tacatgcaac 240
tcagcagctt ggcactctgag gactctgcgg tctattactg tgcaagaggg gagtatggta 300
actatatttg tttactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctcctcaaat cg 352

25 <210> 89
<211> 302
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 89

ES 2 502 940 T3

```

ggacatcgga tgcattctcta ggagagagag tcaactatcac ttgcaaggcg agtcaggaca    60
ttaatagcta ttttaagctgg ttccagcaga aaccagggaa atctcctaag accctgatct    120
atcgtgcaaa cagattggta gatgggggtcc catcaagggt cagtggcagt ggatctgggc    180
aagattattc tctcaccatc agcagcctgg agtatgaaga tatgggaatt tattattgtc    240
tacagtatga tgagtttccg ctcacgttcg gaggagggtac caagctggag atcaaacaaa    300
aa                                                                           302

```

5 <210> 90
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 90

Asp Thr Tyr Met His
 1 5

15 <210> 91
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 91

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

25 <210> 92
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 92

Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr
 1 5 10

30

35 <210> 93
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 93

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 94

10 Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
 1 5 10

15 <210> 95
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 95

20 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 96
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 96

30 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg
 1 5

<210> 97
 <211> 104

ES 2 502 940 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 97

5

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

<210> 98
 <211> 326
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 98

gcatggctca gtcagttgtc ctgcacagct tctggcttca acattaaaga cacctatatg 60
 cactgggtga agcagaggcc tgaacaggcc ctggagtgga ttggaaggat tgatcctgcg 120
 aatggtaata ctaaataatga cccgaagttc cagggcaagg ccactataac agcagacaca 180
 tctccaaca cagcctacct gcagctcagc agcctgacat ctgaggacac tgccgtctat 240
 tactgtgcta gaccgattca ttattactac ggtagtagcc ttgcttactg gggccaaggg 300
 accacggtca ccgtctcctc aaaaaa 326

15

<210> 99
 <211> 313
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 99

ES 2 502 940 T3

gagtttcatg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatat cctgcagagc cagtgaaagt 60
 gttgatagtt atggcaatag ttttatgcac tggtagcagc agaaaccagg acagccacc 120
 aaactcctca tctatcgtgc atccaaccta gaatctggga tccctgccag gttcagtggc 180
 agtgggtcta ggacagactt caccctcacc attaatoctg tggaggctga tgatggtgca 240
 acctattact gtcagcaaag taatgaggat cctggacggt cggagggtgg accaagctgg 300
 agatcaaaca aaa 313

5 <210> 100
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 100

10 Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

15 <210> 101
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 101

Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 102

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
 1 5

30 <210> 103
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 103

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 104

10 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10

15 <210> 105
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 105

20 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

25 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 106

30 Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 107
 <211> 94
 <212> PRT

ES 2 502 940 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 107

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

5

<210> 108

<211> 329

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

10

<400> 108

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60
 ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120
 ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcggg 180
 tcaccatctc cagagataat toccaaagca tctctatct tcaaatgaac accctgagag 240
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300
 aagggaccac ggtcaccgtc tctcaaaa 329

15

<210> 109

<211> 284

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 109

tcaggagata gaggcagctt ttctgcagg gccagtcata gtattagcaa ctacctacac 60
 tggatcaaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagttc 120
 atctctggga tcccctccag gttcagtgcc agtgatcag ggacagattt cactctcagt 180
 atcaacagtg tggagaactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240
 ccgtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

25

<210> 110

ES 2 502 940 T3

<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5 <400> 110

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 111

15 Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 112

25 Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 111
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30

<400> 113

ES 2 502 940 T3

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> 114
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 114

10 Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10

15 <210> 115
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 115

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 116

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg
 1 5

<210> 117

ES 2 502 940 T3

<211> 102
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 117

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 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> 118
 <211> 340
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 118

15

cgggcctgct tgccctggtgg ttctctgaga ctctcctgtg caacttctgg gttcaccttc 60
 actgattact acatgagctg ggctcgccag cctccaggaa aggcacttga gtggttgggt 120
 tttattagaa acaaagctaa tggttacaca acagagtaca gtgcatctgt gaagggtcgg 180
 ttcaccatct ccagagataa ttcccaaagc atcctctatc ttcaaatgaa caccctgaga 240
 gctgaggaca gtgccactta ttactgtgca agagcccctc tactttacta tgetatggac 300
 tactggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tctaaatta 340

<210> 119
 <211> 306
 <212> ADN.
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 119

ES 2 502 940 T3

```

cgcttcctt tctattctct ggagcagagg gccaccatct catacagggc cagcaaaaat    60
gtcagtacat ctggctatag ttatatgcac tggaaccaac agaaaccagg acagccaccc    120
aaactcctca tctatcttgt atccaaccta gaatctgggg tccttgccag gttcagtggc    180
agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca    240
acctattact gtcagcacat tagggagctt acacgttcgg agctggtacc aagctggaaa    300
tcaaac                                          306

```

5 <210> 120
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 120

10 Ser Tyr Trp Met His
 1 5

15 <210> 121
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 121

Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

20 Asp
 <210> 122
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 122

Ala Arg Gly Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

30 <210> 123
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 123

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 124
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 124

10 Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10

15 <210> 125
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 125

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 126

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser
 1 5

35 <210> 127
 <211> 99
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 127

ES 2 502 940 T3

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

5 <210> 128
 <211> 304
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 128

gtgtcctgca aggcttcagg ctataccttc accagctact ggatgcactg ggtgaaacag	60
aggcctggac aaggccttga gtggattggc atgattgatc cttccaatag tgaactagg	120
ttaaatcaga agttcaagga caaggccaca ttgaatgtag acaaatcttc caacacagcc	180
tacatgcagc tcagcagcct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagaggg	240
ttacgccact actggtactt cgatgtctgg ggccaaggga ccaaggtcac cgtctctca	300
aaaa	304

15 <210> 129
 <211> 298
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 129

actattctct ggagagaggg ccccttctca tacagggcca gcaaaagtgt cagtacatct	60
ggctatagtt atatgcactg gaaccaacag aaaccaggac agccaccag actcctcatc	120
tatcttgat ccaacctaga atctggggtc cctgccaggt tcagtggcag tgggtctggg	180
acagacttca cctcaacat ccatcctgtg gaggaggagg atgctgcaac ctattactgt	240
cagcacatta gggagcttac acgttcggag gaggtaccaa gctggagatc aaacaaaa	298

<210> 130

ES 2 502 940 T3

<211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> cebador
 <400> 130
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22
 10 <210> 131
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> cebador
 <400> 131
 20 tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttgcc ccag 34
 <210> 132
 <211> 27
 <212> ADN
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> cebador
 30 <400> 132
 tccgatatcc agctgacca gtccca 27
 <210> 133
 <211> 31
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> cebador
 40 <400> 133
 gttgatctc cagcttgta cchscdccga a 31
 <210> 134
 <211> 15
 45 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 50 <223> cebador
 <400> 134
 agtcacgacg ttgta 15
 55 <210> 135
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> cebador
 <400> 135
 65 caggaaacag ctatgac 17
 <210> 136

ES 2 502 940 T3

<211> 58
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 136

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

10 <210> 137
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 137

Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
 1 5 10 15

20 <210> 138
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 138

Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
 1 5 10

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, teniendo el anticuerpo o el fragmento una reactividad con una proteína CAPRINA-1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en una cualquiera de las SEC ID N° 2 to 30 pares.
- 10 2. El anticuerpo o el fragmento de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen reactividad inmunológica contra un fragmento de la proteína CAPRINA-1 que es un polipéptido que consiste en los restos de aminoácidos N° 50 – 98 o los restos de aminoácidos N° 233 – 305 de la secuencia de aminoácidos que se muestra en una cualquiera de las SEC ID N° 2 to 30 pares, excluyendo las SEC ID N° 6 y 18.
- 15 3. El anticuerpo o el fragmento de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene reactividad inmunológica contra un polipéptido parcial de CAPRINA-1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N° 37 o la SEC ID N° 136.
- 20 4. El anticuerpo o el fragmento con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
5. El anticuerpo o el fragmento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo biespecífico.
- 25 6. Un anticuerpo o un fragmento del mismo para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene reactividad inmunológica contra la proteína CAPRINA-1, y que comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 44, 45 y 46; o
- 30 (ii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 50, 51 y 52; o
- (iii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 35 55, 56 y 57; o
- (iv) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 60, 61 y 62; o
- 40 (v) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 65, 66 y 67; o
- (vi) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 70, 71 y 72 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 74, 75 y 76; o
- 45 (vii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 80, 81 y 82 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 84, 85 y 86; o
- (viii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 90, 91 y 92 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 94, 95 y 96; o
- 50 (ix) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 100, 101 y 102 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 104, 105 y 106; o
- (x) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 110, 111 y 112 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 114, 115 y 116; o
- 55 (xi) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 120, 121 y 122 y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias que se muestran en las SEC ID N° 124, 125 y 126.
- 60 7. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 6, que es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo biespecífico.
- 65 8. El anticuerpo o el fragmento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago o cáncer de colon.

9. Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, que comprende como principio activo, o bien:

- 5 (a) el anticuerpo o el fragmento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o
 (b) el anticuerpo o el fragmento de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7.

Fig. 1

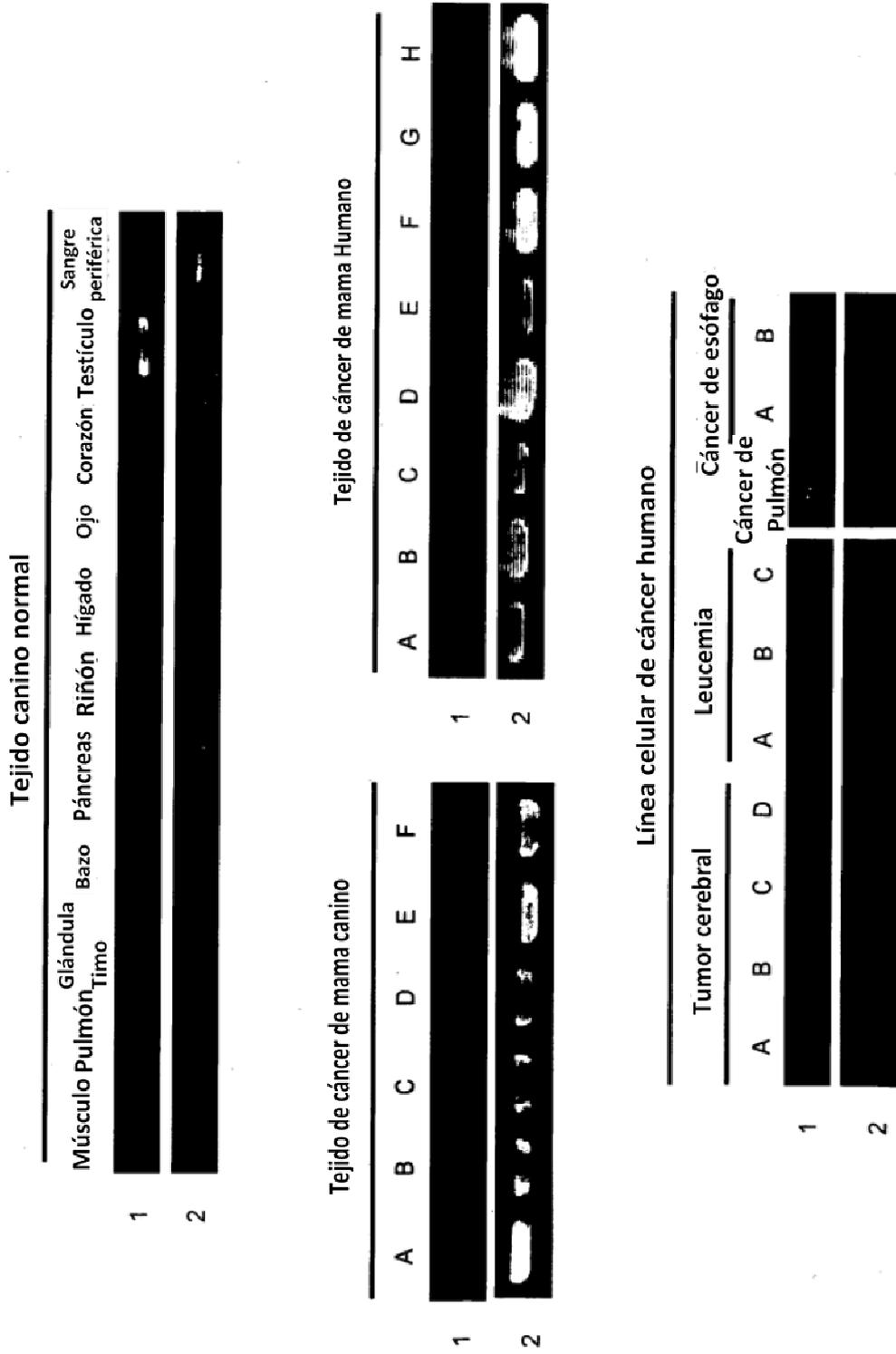


Fig. 2

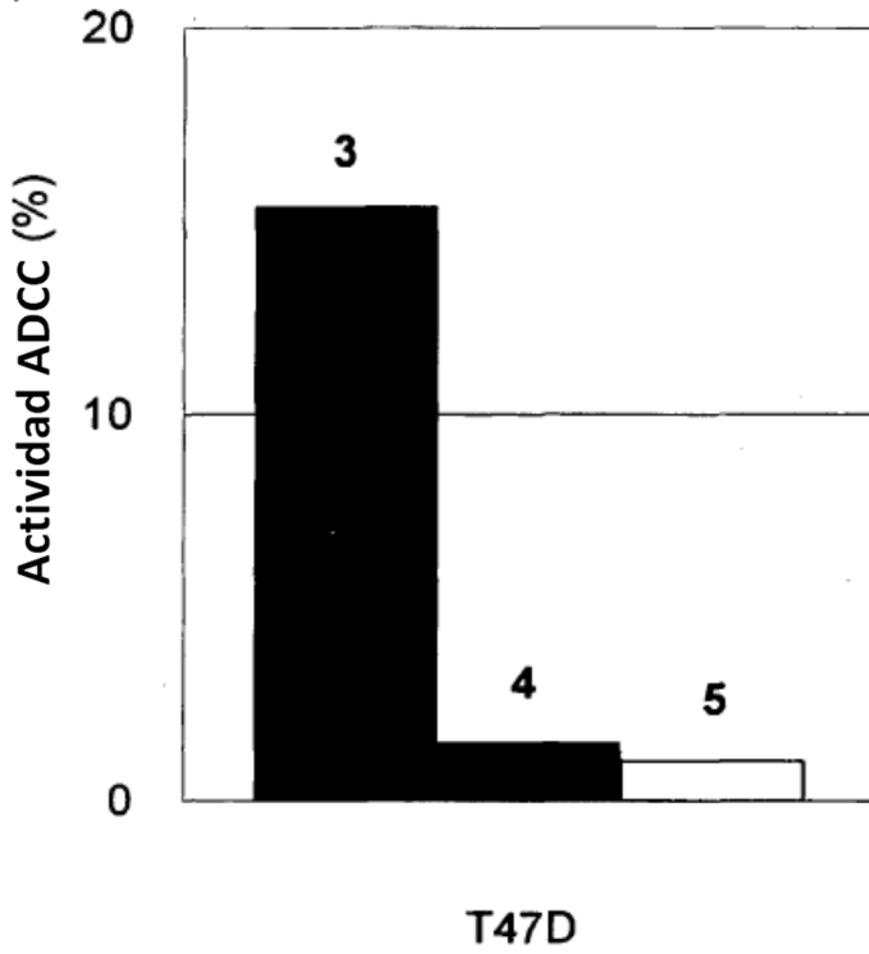


Fig. 3

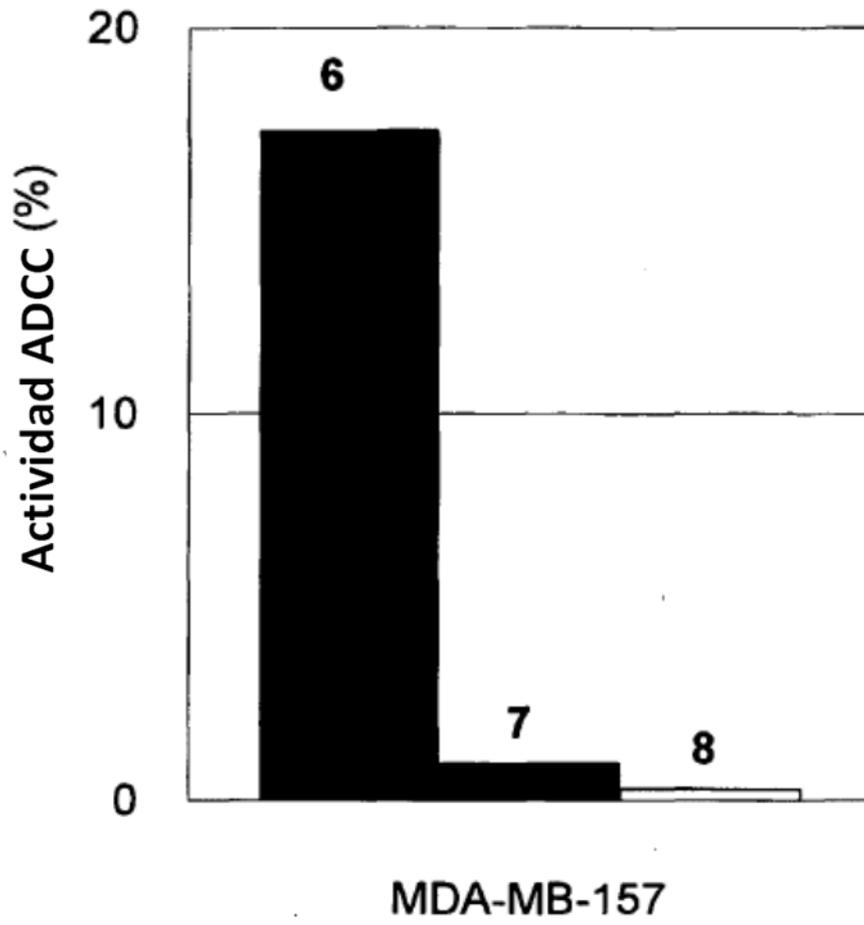


Fig. 4

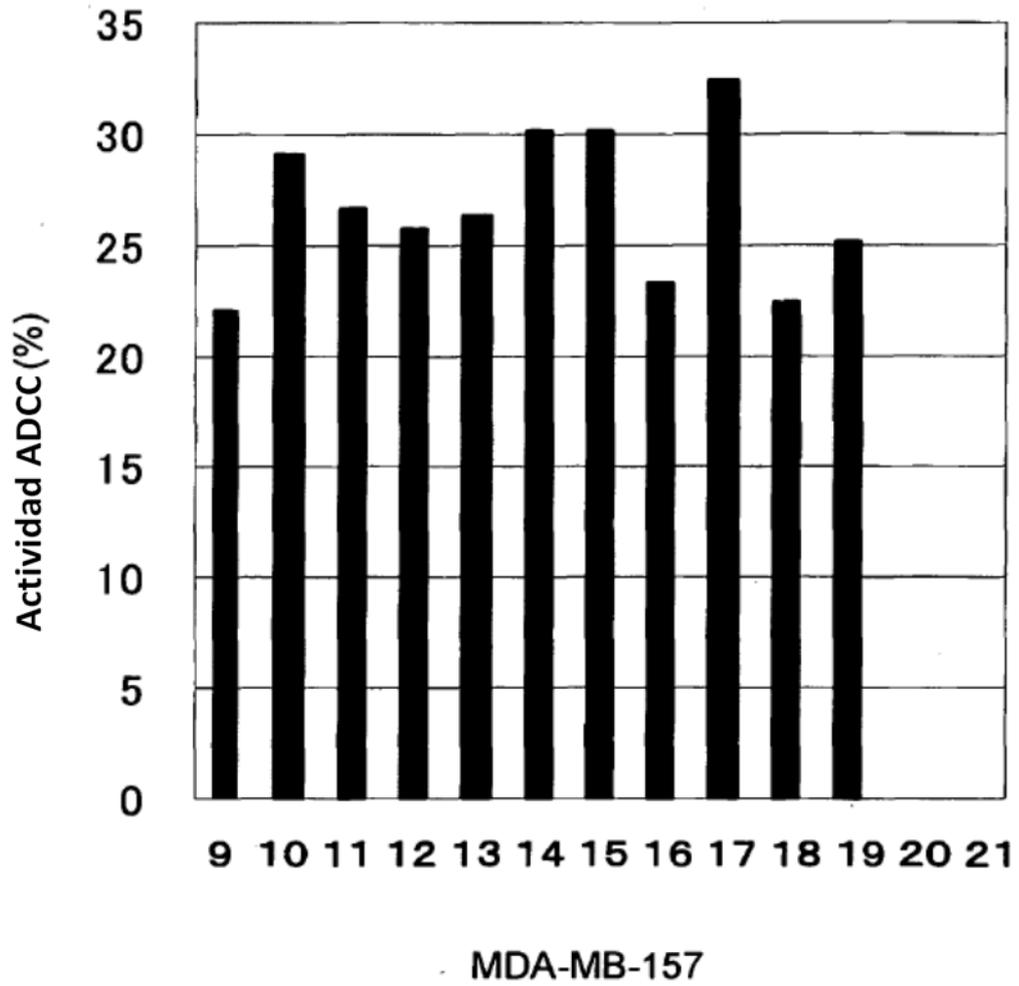


Fig. 5a

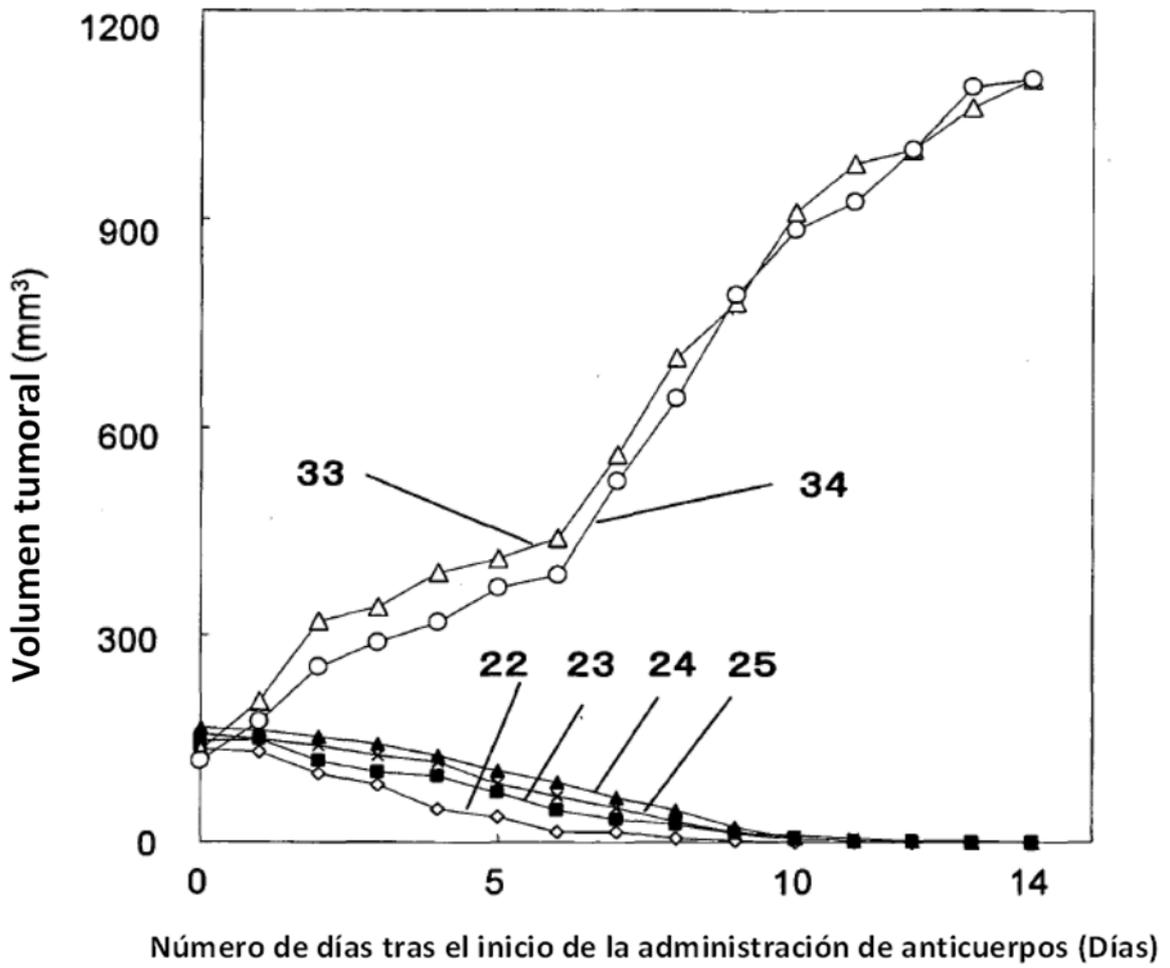


Fig. 5b

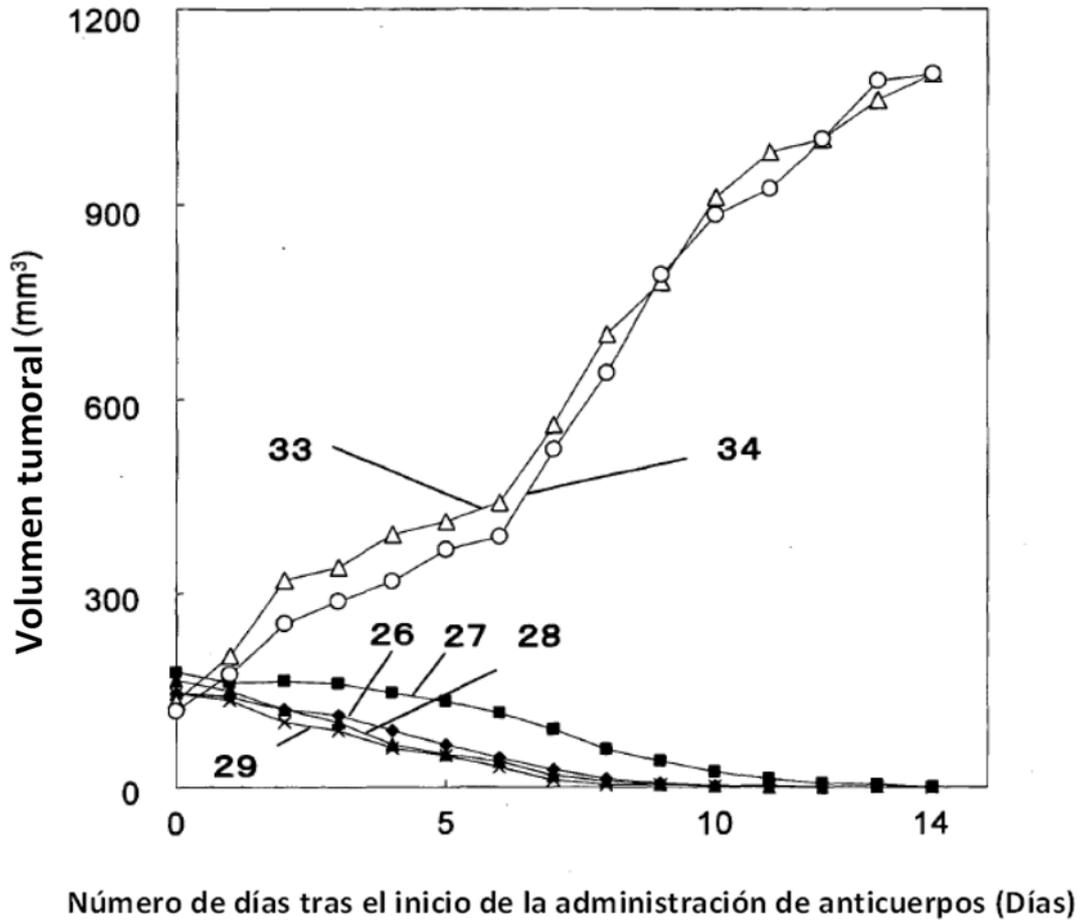


Fig. 5c

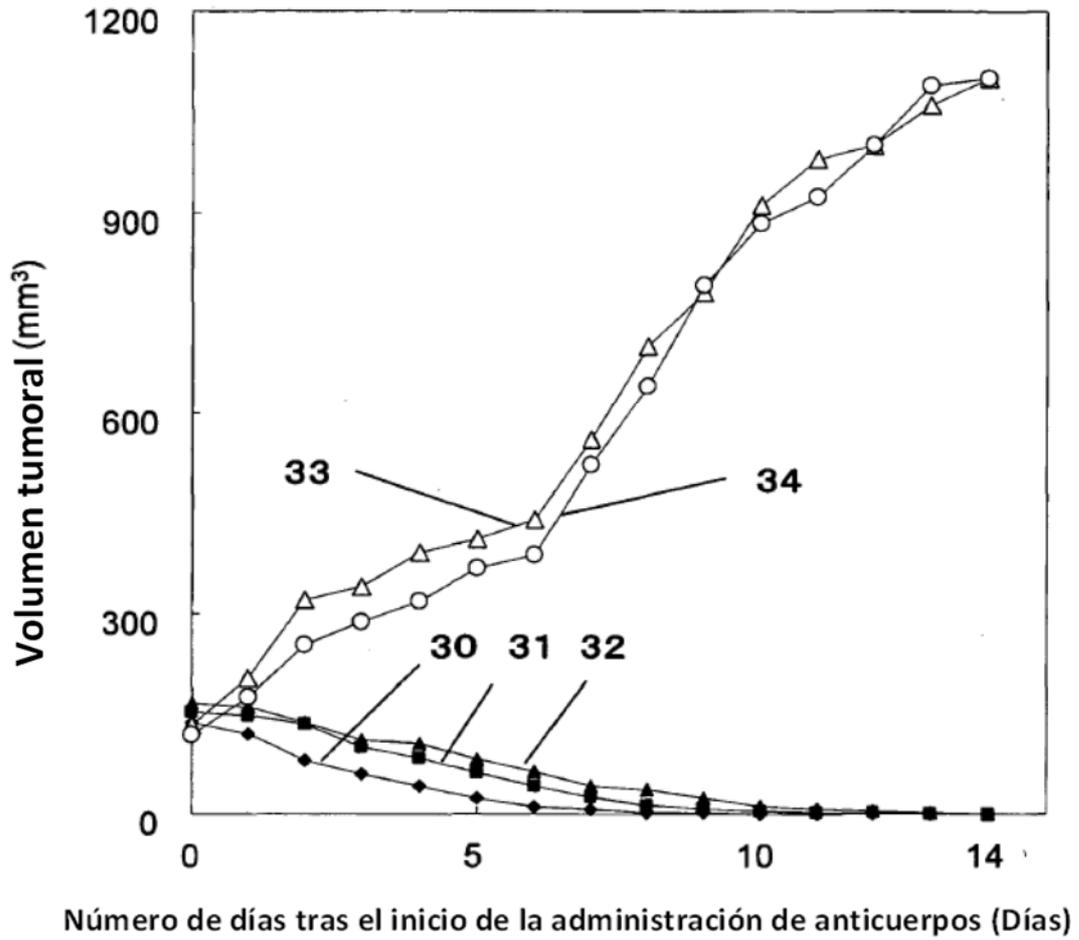


Fig. 6a

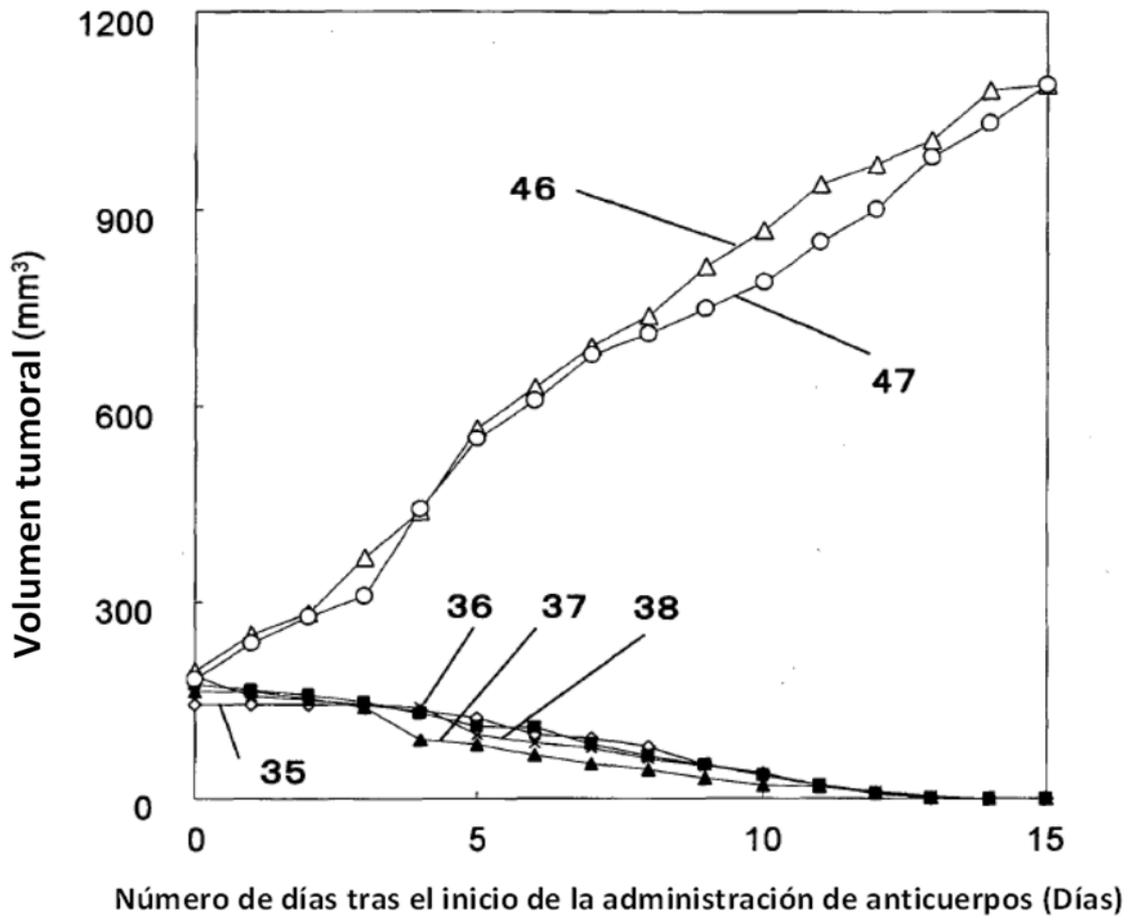


Fig. 6b

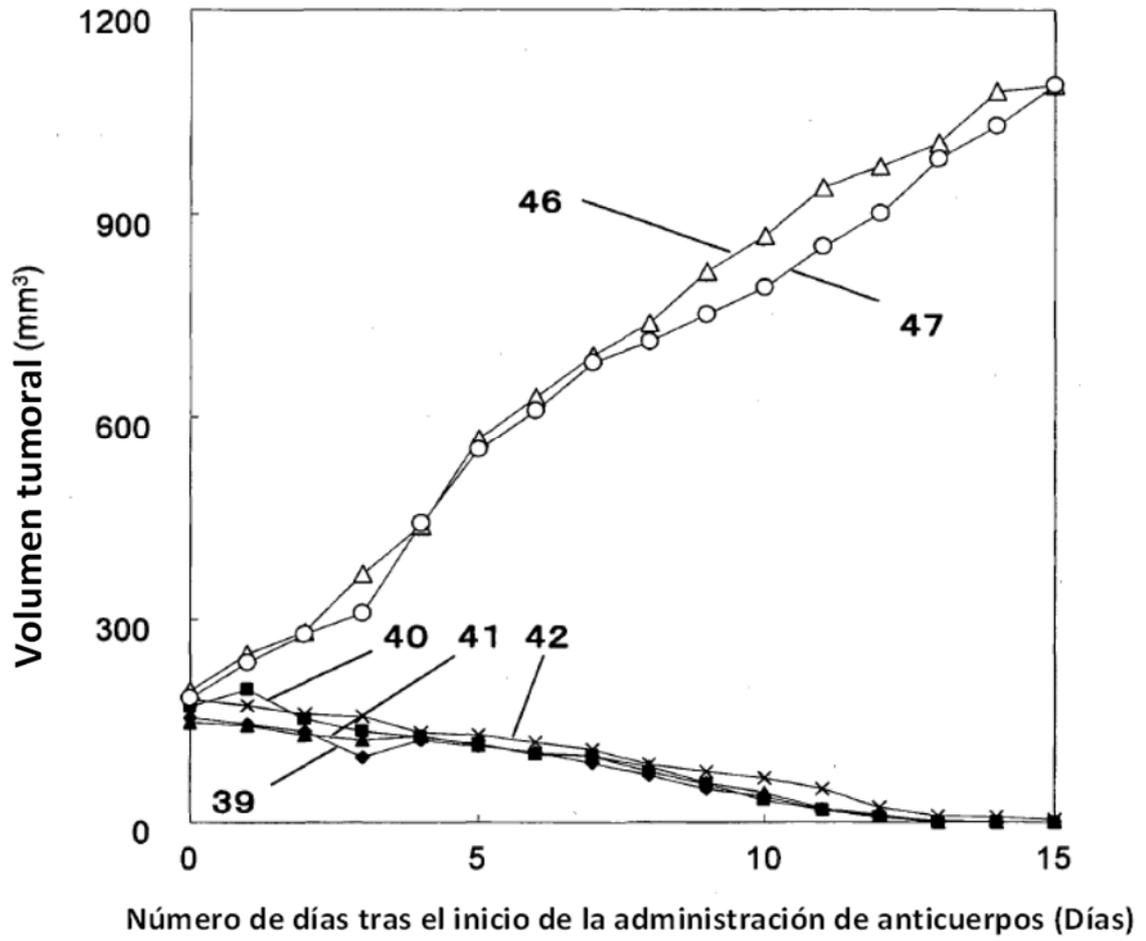


Fig. 6c

