

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 731**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/574** (2006.01)

**C12N 15/09** (2006.01)

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G01N 33/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 14153299 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2733492**

54 Título: **Método de detección de cáncer**

30 Prioridad:

**05.08.2008 JP 2008202320**

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

**20.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OKANO, FUMIYOSHI y  
SUZUKI, KANA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 570 731 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Método de detección de cáncer

5 **Campo técnico**

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

10 **Técnica antecedente**

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

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

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

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

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

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

atención a un amplio intervalo de tejido periférico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65

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

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

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

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

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

**Sumario de la invención**

**Problema a resolver por la invención**

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

**Medio para resolver el problema**

30 Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han obtenido ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo existente en suero derivado de un organismo vivo que alberga cáncer por un método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de testículo canino y el suero de un perro que alberga cáncer, y de este modo han preparado proteínas CAPRIN caninas que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, y 14 basándose en el ADNc. Además, los presentes inventores han preparado proteínas CAPRIN-1 humanas que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2 y 4 basadas en genes humanos homólogos a los genes obtenidos. Los presentes inventores han descubierto adicionalmente que: genes que codifican estas proteínas se expresan específicamente en testículos caninos y humanos y células cancerosas malignas (véase el Ejemplo 1 descrito posteriormente); polipéptidos recombinantes preparados basándose en las secuencias de aminoácidos de estas proteínas reaccionan específicamente solo con sueros de organismos vivos que albergan cáncer; y CAPRIN-1 puede detectarse específicamente a partir de un organismo vivo que alberga cáncer usando anticuerpos preparados usando los polipéptidos recombinantes. Por tanto, los presentes inventores han completado la presente invención.

45 Específicamente, la presente invención proporciona un método para detectar cáncer que comprende medir la expresión de CAPRIN-1, que se realiza para muestras separadas de organismos vivos. Además, la presente invención proporciona un reactivo para detectar cáncer que comprende un anticuerpo que se induce *in vivo* contra CAPRIN-1 y un polipéptido que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo. Además, la presente invención proporciona un reactivo para detectar cáncer que comprende un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. Además, la presente invención proporciona un reactivo para detectar cáncer que comprende un polinucleótido que hibrida específicamente con una secuencia parcial de 15 o más nucleótidos, preferiblemente de 20 a 25 o más nucleótidos, y más preferiblemente 30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, o similares en la lista de secuencias.

55 Específicamente, la presente invención tiene las siguientes características.

60 (1) Un método para detectar un cáncer, que comprende medir la expresión de un polipéptido que tiene una reactividad de unión mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2-30 de numeración par en la lista de secuencias, o una superficie de célula cancerosa en una muestra separada de un organismo vivo.

65 (2) El método de acuerdo con (1) anterior, donde el polipéptido a medirse es una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2-30 de numeración par (es decir, las SEQ ID NO 2, 4, 6, 8,...30) o un polipéptido que tiene un 85 % o más de identidad de secuencia con la proteína CAPRIN-1.

- (3) El método de acuerdo con (1) o (2) anterior, donde el organismo vivo es un ser humano, un perro, o un gato.  
 (5) El método de acuerdo con (4) anterior, donde el organismo vivo es un perro y el polipéptido a medirse tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14.  
 (6) El método de acuerdo con (3) anterior, donde el organismo vivo es un ser humano y el polipéptido a medirse tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 2 o 4.

En el método de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), (5) y (6) anteriores, el cáncer puede ser al menos un tipo de cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en tumor cerebral, carcinoma de células escamosas de la cabeza, cuello, pulmón, útero o esófago, melanoma, adenocarcinoma del pulmón o útero, cáncer renal, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival tipo acantoma, tumor de la cavidad oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer de intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medias, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa, y feocromocitoma.

- (15) El método de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), (5) y (6) anteriores, que comprende detectar adicionalmente la malignidad del cáncer basándose en el hecho de que la malignidad de un cáncer es elevada cuando el nivel de expresión del polipéptido anterior es mayor que el de un control.  
 (16) El método de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), (5) y (6) anteriores, que comprende detectar adicionalmente la progresión de cáncer basándose en el indicador de que la extensión del cáncer es avanzada cuando el nivel de expresión del polipéptido anterior es mayor que el de un control.

También se describe lo siguiente:

- (17) Un reactivo para detectar un cáncer, que comprende un polipéptido que tiene una reactividad de unión mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo que se induce *in vivo* contra una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2-30 de numeración par en la lista de secuencias.  
 (18) Un reactivo para detectar un cáncer, que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un polipéptido, donde el polipéptido tiene una reactividad de unión mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2-30 de numeración par en la lista de secuencias y se produce *in vivo* (o en un organismo vivo).  
 (19) El reactivo para detectar cáncer de acuerdo con (18), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido, es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la superficie de una célula cancerosa.  
 (20) El reactivo para detectar cáncer de acuerdo con (18) o (19), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido tiene una reactividad inmunológica con:

un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de 7 o más restos contiguos de aminoácido dentro de la región de los restos de aminoácido n.º 50-98 o los restos de aminoácido n.º 233-305 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2-30 de numeración par excluyendo la SEQ ID NO 6 y la SEQ ID NO 18 o un polipéptido que comprende el polipéptido como secuencia parcial.

- (21) El reactivo para detectar un cáncer de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (20), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la SEQ ID NO 43, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 45, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 46, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 47, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 48, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 49 y 50, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 51 y 52, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 53 y 54, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 55 y 56, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID

NO 57 y 58, o un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 59 y 60.

(22) Un reactivo para detectar un cáncer, que comprende un polinucleótido que hibrida específicamente con una secuencia parcial de 15 o más nucleótidos, preferiblemente de 20 a 25 o más nucleótidos, y más preferiblemente de 30 o más nucleótidos en una cualquiera de las secuencias de nucleótidos mostradas en las SEQ ID NO 1-29 de numeración impar (es decir, las SEQ ID NO 1, 3, 5, 7,..29) en la lista de secuencias.

### Ventaja de la invención

De acuerdo con la presente invención que se define en las reivindicaciones, se proporciona un nuevo método para detectar un cáncer. Como se describe específicamente en los Ejemplos dados posteriormente, un polipéptido recombinante preparado basándose en la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 (o también mencionada como Caprin-1) reacciona con un anticuerpo que existe específicamente en el suero de un paciente con cáncer. Por lo tanto, el cáncer que existe en un organismo vivo puede detectarse midiendo la propia CAPRIN-1. De acuerdo con el método de la presente invención, puede detectarse *in vivo* cáncer de pequeño tamaño invisible a simple vista o cáncer en una parte profunda. Por tanto, el método de la presente invención es útil para la detección temprana de cáncer en el momento de un examen de salud o similares. Además, puede detectarse cáncer recurrente de forma precoz mediante el uso del método de la presente invención para el seguimiento de un paciente después de tratamiento del cáncer. Además, de acuerdo con el método de la presente invención, la extensión del cáncer también puede diagnosticarse, tal como aumento del tumor, infiltración al tejido periférico, y metástasis cancerosa a un ganglio linfático y un órgano distante. Además, el nivel sérico de anticuerpos es mayor en un paciente con cáncer altamente maligno que en un paciente con cáncer de baja malignidad. De acuerdo con el método de la presente invención, la malignidad del cáncer también puede diagnosticarse. Además, como se describe en los siguientes Ejemplos, el ARNm que codifica CAPRIN-1 se expresa específicamente a elevados niveles en testículos y células cancerosas. Por lo tanto, también pueden detectarse los cánceres midiendo el ARNm.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de expresión del gen que codifica una proteína CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas de células tumorales. La Referencia N° 1 indica los patrones de expresión del gen que codifica la proteína CAPRIN-1. La Referencia N° 2 indica los patrones de expresión del gen de GAPDH. La Fig. 2 muestra los resultados de detectar por tinción de Coomassie el polipéptido derivado de CAPRIN-1 canino que es un ejemplo de polipéptidos a usar en la presente invención, que se produjeron y purificaron usando *Escherichia coli* en los Ejemplos. La Referencia N° 3 indica la banda de un polipéptido derivado de CAPRIN-1 canino. La Fig. 3 muestra algunos de los resultados de diagnóstico de cáncer para perros que albergan cáncer usando los polipéptidos derivados de CAPRIN-1 canino preparados en los Ejemplos. La Fig. 4 muestra algunos de los resultados de diagnóstico de cáncer detallado para perros que albergan cáncer usando los polipéptidos derivados de CAPRIN-1 canino preparados en los Ejemplos.

### Mejor modo de realizar la invención

De acuerdo con el método de la presente invención, la expresión de CAPRIN-1 se mide usando una muestra separada de un organismo vivo. Los ejemplos de un método para medir la expresión de CAPRIN-1 incluyen un método (1<sup>er</sup> método) que implica inmunoensayo para un anticuerpo contra CAPRIN-1 contenido en una muestra, un método (2<sup>o</sup> método) que implica inmunoensayo para la propia CAPRIN-1 contenida en una muestra, y un método (3<sup>er</sup> método) que implica la medición de ARNm que codifica CAPRIN-1 contenida en una muestra. En el método de la presente invención, la expresión de CAPRIN-1 se mide por el 2<sup>o</sup> método. En la presente invención, el término "medición" se refiere a cualquier tipo de detección, determinación cualitativa, determinación cuantitativa, y determinación semi-cuantitativa.

La secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 canina. CAPRIN-1 canina que tiene la secuencia de aminoácidos se identificó como un polipéptido que se une a un anticuerpo que existe específicamente en el suero derivado de perros que albergan cáncer por el método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de testículo canino y el suero de un perro que alberga cáncer (véase el Ejemplo 1). Específicamente, un anticuerpo contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14 se induce específicamente *in vivo* en un perro que alberga cáncer. Por lo tanto, el cáncer canino puede detectarse midiendo el anticuerpo anterior contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14 usando el 1<sup>er</sup> método anterior (véanse los Ejemplos 3 y 4). El cáncer canino también puede detectarse midiendo la propia CAPRIN-1 como un antígeno mostrado en la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14 usando el 2<sup>o</sup> método anterior (véanse los Ejemplos 5 y 6). Además, el cáncer canino puede detectarse, como se describe en los siguientes Ejemplos, midiendo el ARNm que codifica CAPRIN-1 ya que el ARNm se expresa a niveles significativamente elevados en testículos y células cancerosas (véase el Ejemplo 1).

La expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos" como se usa en este documento se refiere a restos aminoacídicos que se alinean en el orden relevante. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "polipéptido que tiene la

secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 2" se refiere a un polipéptido que tiene 709 restos aminoacídicos, que constan de la secuencia de aminoácidos de Met Pro Ser Ala···(abreviado)··Gln Gln Val Asn mostrada en la SEQ ID NO 2. Además, por ejemplo, la expresión "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 2" también puede abreviarse como "el polipéptido de la SEQ ID NO 2". Lo mismo se aplica a la expresión "que tiene una/la secuencia de nucleótidos". En este caso, la expresión "que tiene" puede sustituirse con la expresión "que consta de".

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

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

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

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



En Ejemplos descritos posteriormente, se prepararon polipéptidos de la SEQ ID NO 6 y la SEQ ID NO 8 (CAPRIN-1 canina) y el polipéptido de la SEQ ID NO 2 (CAPRIN-1 humana) como antígenos para inmunoensayo de anticuerpos específicos en los animales vivos que albergan cáncer. Después se confirmó la reactividad entre estos polipéptidos y el anticuerpo anterior en suero de un organismo vivo que alberga cáncer. Sin embargo, el anticuerpo anterior es un anticuerpo policlonal, de modo que se une de forma natural a un polipéptido que consta del homólogo de la SEQ ID NO 6, 8, o 2. Incluso en el caso de un fragmento de dichos polipéptidos, puede unirse al anticuerpo anterior contenido en el suero de un organismo vivo que alberga cáncer, ya que el anticuerpo policlonal puede contener un anticuerpo capaz de reconocer la estructura del fragmento relevante. Es decir, un polipéptido (es decir, proteína CAPRIN-1 de longitud completa) del homólogo de la SEQ ID NO 6, 8 o 2 o un fragmento del mismo puede usarse de forma similar para la medición del anticuerpo policlonal anterior contenido específicamente en suero de un organismo vivo que alberga cáncer y es útil para la detección del cáncer. Por lo tanto, ejemplos de un polipéptido a usar como antígeno para inmunoensayo en el 1<sup>er</sup> método de la presente invención incluyen, no solamente un polipéptido que consta de la región de longitud completa de CAPRIN-1 (por ejemplo, SEQ ID NO 6, 8, o 2), sino también un fragmento polipeptídico que consta de 7 aminoácidos continuos o más, preferiblemente 8 continuos o más, 9 o más, o 10 o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 y experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1 (a partir de ahora en este documento, puede mencionarse convenientemente como "un polipéptido parcial específicamente reactivo"). Se sabe en la técnica que un polipéptido de aproximadamente 7 o más restos aminoacídicos ejerce antigenicidad. Sin embargo, si la cantidad de restos aminoacídicos que constituye un polipéptido es demasiado baja, dicho polipéptido con mucha probabilidad reacciona de forma cruzada con anticuerpos, que existen en la muestra, contra proteínas diferentes a CAPRIN-1. Por consiguiente, en aras de aumentar la precisión del inmunoensayo, la cantidad deseable de restos aminoacídicos de un fragmento polipeptídico puede ser preferiblemente de 30 o más o 50 o más, más preferiblemente de 100 o más o 150 o más, más preferiblemente de 300 o más, incluso más preferiblemente de 600 o más, y más preferiblemente de 1000 o más y de 1500 o más.

Ejemplos preferibles específicos de los polipéptidos a usar como antígenos son los polipéptidos de las SEQ ID NO 2-30 con numeración par o fragmentos de los mismos.

Las secuencias de nucleótidos de polinucleótidos que codifican proteínas que constan de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 2-30 con numeración par (es decir, SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30) se muestran en las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar (es decir, SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29).

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

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

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

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

Los polipéptidos anteriores a usar en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con un método de síntesis química tal como un método de Fmoc (método de fluorenilmetiloxycarbonilo) y un método de tBoc (método de t-butiloxi-carbonilo) (Ed., The Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN CO., LTD (Japón), 1981). Además, los polipéptidos también pueden sintetizarse mediante un método convencional usando diversos sintetizadores peptídicos disponibles en el mercado. Como alternativa, los polipéptidos pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas de ingeniería genética (Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons, y similares). Por ejemplo, para ARN extraído de un tejido que expresa un gen que codifica CAPRIN-1 humana de la SEQ ID NO 2 o un homólogo de la misma, se prepara el ADNc del gen por RT-PCR. Se incorpora la secuencia completa o una secuencia parcial deseada del ADNc en un vector de expresión y después el vector se introduce en células hospedadoras, de modo que puede obtenerse un polipéptido de interés. Las secuencias de nucleótidos de ADNc que codifican CAPRIN-1 canina de las SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, y 14 se muestran en las SEQ ID NO 5, 7, 9, 11, y 13, respectivamente. Los factores homólogos humanos de los mismos; es decir, las secuencias de nucleótidos de ADNc que codifican CAPRIN-1 humana de las SEQ ID NO 2 y 4 se muestran en las SEQ ID NO 1 y 3, respectivamente. Por tanto, los cebadores a usar para RT-PCR pueden diseñarse fácilmente en referencia a estas secuencias de nucleótidos. Además, como se describe posteriormente, puede amplificarse un gen que codifica CAPRIN-1 de un mamífero no humano usando cebadores diseñados en referencia a las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar. Por ejemplo, el ADNc que codifica CAPRIN-1 felina puede prepararse fácilmente por técnicas similares a las técnicas anteriores. La extracción de ARN, RT-PCR, incorporación de ADNc en un vector, e introducción de un vector en células hospedadoras puede realizarse por métodos conocidos como se describe a continuación, por ejemplo. Además, los vectores y células hospedadoras a usar en este documento también son conocidos y diversos vectores y células hospedadoras están disponibles en el mercado.

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

Cuando se usan células procariotas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión que tiene un origen de replicación en células procariotas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrófico, y similares. Como vectores de expresión para *Escherichia coli*, pueden ejemplificarse vectores pUC, pBluescriptII, sistemas de expresión pET, sistema de expresión pGEX, y similares. Un ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión, se transforman las células hospedadoras procariotas con el vector, y después el transformante obtenido de este modo se cultiva, de modo que el polipéptido codificado por el ADN pueda expresarse en las células hospedadoras procariotas. En este momento, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína. Un ADN que codifica el polipéptido anterior puede obtenerse preparando un ADNc por RT-PCR como se ha descrito anteriormente, por ejemplo. Además, dicho ADN que codifica el polipéptido anterior también puede sintetizarse por un método convencional usando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado como se describe a continuación. Las secuencias de nucleótidos de ADNc de los genes que codifican CAPRIN-1 de las SEQ ID NO 2 y 4 se muestran en las SEQ ID NO 1 y 3, respectivamente, en la lista de secuencias.

Cuando se usan células eucariotas como células hospedadoras, se usan vectores de expresión para células eucariotas que tienen un promotor, una región de corte y ajuste, un sitio adicional de poli(A), y similares. Ejemplos de dichos vectores de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. De forma similar a lo anterior, un ADN que codifica un polipéptido a usar en la presente invención se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras eucariotas se transforman con el vector, y después el transformante obtenido de este modo se cultiva, de modo que el polipéptido codificado por el ADN anterior pueda expresarse en células hospedadoras eucariotas. Cuando se usa pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similares como vector de expresión, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión con diversas marcas, tales como una marca His (por ejemplo, (His)6 a (His)10), una marca FLAG, una marca myc, una marca HA, y GFP.

Para la introducción de un vector de expresión en una célula hospedadora, pueden emplearse métodos conocidos

tales como electroporación, un método con fosfato cálcico, un método de liposoma, un método con DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección, y unión con un péptido permeable a membrana celular.

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

Los polipéptidos obtenidos por los métodos anteriores incluyen polipéptidos en forma de proteínas de fusión con cualquier otra proteína. Un ejemplo de dicha proteína de fusión incluye una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST), una marca His, o similares. Los polipéptidos en forma de dichas proteínas de fusión también son ejemplos de los polipéptidos de adición específicamente reactivos descritos anteriormente y pueden usarse para el primer método de detección. Además, un polipéptido expresado en células transformadas puede someterse a diversos tipos de modificación dentro de las células después de su traducción. Dicho polipéptido que se modifica después de la traducción puede usarse en el primer método de detección, siempre que sea capaz de unirse a un anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1. Ejemplos de dichas modificaciones post-traduccionales incluyen la eliminación de la metionina N-terminal, acetilación N-terminal, glucosilación, proteólisis limitada por proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación, y fosforilación.

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

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

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

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

Este examen reveló que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular que se expresa sobre las superficies de células cancerosas. Un organismo vivo con cáncer contiene muchos tipos de proteasas. Específicamente, en un organismo vivo con cáncer, se separa una parte expresada de forma extracelular de la secuencia de CAPRIN-1 de las células cancerosas por degradación, de modo que dicha parte existe a un nivel mayor que una parte expresada de forma intracelular de la secuencia de CAPRIN-1. Por lo tanto, cuando se usa un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo a usar en esta medición, que se une a la superficie de la célula cancerosa, CAPRIN-1 puede detectarse a niveles mayores y puede diagnosticarse el cáncer con mayor sensibilidad. Por lo tanto, en la presente invención, se usan preferiblemente los anticuerpos que se unen a una parte de la proteína CAPRIN-1 que existe sobre las superficies de células cancerosas. Un ejemplo de un péptido parcial de la proteína CAPRIN-1 que existe sobre las superficies de células cancerosas, es un polipéptido que comprende una secuencia de 7 restos aminoácidos continuos o más dentro de la región de los restos aminoácidos N° (aa) 50-98 o los restos aminoácidos N° (aa) 233-305 en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 2-30 con numeración par en la lista de secuencia excluyendo la SEQ ID NO 6 y la SEQ ID NO 18. Un ejemplo específico de las mismas es la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 43 o la SEQ ID NO 61 (en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 61, se prefiere una región de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO 62 o SEQ ID NO 63) o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos relevante. Ejemplos de un anticuerpo a usar en la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a estos péptidos. Ejemplos específicos del anticuerpo incluyen un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la SEQ ID NO 43, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 45, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 46, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 47, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 44 y 48, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 49 y 50, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 51 y 52, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 53 y 54, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 55 y 56, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 57 y 58, o un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 59 y 60.

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

En el 3<sup>er</sup> método, se mide al ARNm que codifica CAPRIN-1 que puede estar contenido en una muestra obtenida de un organismo vivo. Como se describe específicamente en los siguientes ejemplos, el ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de las SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, o 14 o CAPRIN-1 humana de las SEQ ID NO 2 o 4 se expresa a un nivel significativamente elevado en células cancerosas. Por lo tanto, el cáncer puede detectarse *in vivo* midiendo dicho ARNm en una muestra.

El ARNm en una muestra puede determinarse cuantitativamente por un método convencional tal como detección a tiempo real por RT-PCR usando el ARNm como molde, por ejemplo. Dicho ARNm puede determinarse

generalmente de forma cuantitativa basándose en la intensidad de tinción o similares en transferencia de Northern que es un método convencional. Las secuencias de ADNc que codifican polipéptidos CAPRIN-1 de las SEQ ID NO 2-30 con numeración par se muestran en las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar, respectivamente. Por tanto, basándose en estas secuencias, se prepara un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar (a partir de ahora en este documento, mencionado como "polinucleótido para detección del cáncer") y después puede medirse la cantidad del ARNm en una muestra usando el polinucleótido como sonda o un cebador para un método de amplificación de ácido nucleico. Como se describe posteriormente, si es un polinucleótido que hibride específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar, también puede determinarse un ARNm que codifica CAPRIN-1 en mamíferos diferentes de perros y seres humanos. Además, en la presente invención, un polinucleótido puede ser ARN o ADN.

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

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

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

La expresión "secuencia parcial" en la presente invención se refiere a una secuencia parcial en las secuencias de nucleótidos mostradas en las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar, específicamente la secuencia parcial que tiene una secuencia de 15 nucleótidos continuos o más, preferiblemente 18 nucleótidos continuos o más, más preferiblemente 20 nucleótidos continuos o más o 25 nucleótidos continuos o más, y más preferiblemente 30, 40, '0 50 nucleótidos continuos o más. La expresión "la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO 5" como se usa en este documento se refiere a, además de la secuencia de nucleótidos realmente mostrada en la SEQ ID NO 5, una secuencia complementaria a la secuencia. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO 5" se refiere a un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de nucleótidos realmente mostrada en la SEQ ID NO 5, un polinucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a la mostrada en la SEQ ID NO 5, y un polinucleótido bicatenario que comprende los mismos. Cuando se prepara un polinucleótido o se prepara un polinucleótido que codifica un polipéptido, se selecciona apropiadamente una secuencia cualquiera de nucleótidos y esta selección puede realizarse fácilmente por los especialistas en la técnica.

La cantidad de nucleótidos en un polinucleótido para la detección del cáncer es de preferiblemente 18 nucleótidos o más en aras de asegurar la especificidad. Cuando se usa como sonda, el tamaño del polinucleótido es

preferiblemente de 18 nucleótidos o más, es más preferiblemente de 20 nucleótidos o más y la longitud completa o menos de la región codificante. Cuando se usa como cebador, el tamaño del polinucleótido es preferiblemente de 18 nucleótidos o más y 50 nucleótidos o menos. Un ejemplo preferido del polinucleótido para la detección del cáncer es un polinucleótido que comprende 18 nucleótidos continuos o más en una secuencia de nucleótidos mostrada en cualquiera de las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar.

Es obvio para los especialistas en la técnica a los que se refiere esta descripción que: un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la SEQ ID NO 5, 7, 9, 11, o 13 se usa para la medición de la cantidad de ARNm que codifica CAPRIN-1 canina de la SEQ ID NO 6, 8, 10, 12 o 14, respectivamente; y un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la SEQ ID NO 1 o 3 se usa para la medición de la cantidad de ARNm que codifica CAPRIN-1 humana de la SEQ ID NO 2 o 4, respectivamente. Sin embargo, una proteína de un mamífero y un homólogo de la misma de otro mamífero generalmente comparten elevada identidad de secuencia incluso a nivel de secuencia de nucleótidos. Por tanto, la identidad de secuencia entre las secuencias de las SEQ ID NO 1-13 con numeración impar también es tan elevada como del 94 % al 100 %. Por consiguiente, un polinucleótido que hibrida específicamente con una región parcial de la secuencia de la SEQ ID NO 5 también hibrida específicamente con una región parcial correspondiente a la región parcial relevante de cualquiera de las SEQ ID NO 1-29 con numeración impar.

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

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

Un método de amplificación de ácido nucleico en sí mismo tal como PCR es bien conocido en la técnica y por tanto están disponibles en el mercado kits de reactivos y aparatos para los mismos, de modo que el método pueda realizarse fácilmente. Específicamente, por ejemplo, las etapas de desnaturalización, hibridación, y extensión se realizan cada una usando un ácido nucleico de ensayo (por ejemplo, el ADNc de un gen que codifica una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de las SEQ ID NO 2-30 con numeración par) como molde y un par de polinucleótidos (cebadores) para la detección del cáncer en un tampón conocido en presencia de ADN polimerasa termoestable tal como polimerasa Taq o polimerasa Pfu y dNTP (aquí, N = A, T, C, o G) variando la temperatura de la solución de reacción. En general, la etapa de desnaturalización se realiza a 90 °C-95 °C, la etapa de hibridación se realiza a o cerca de la T<sub>m</sub> del molde y los cebadores (preferiblemente en ±44 °C), y la etapa de extensión se realiza a 72 °C que es una temperatura óptima para la ADN polimerasa termoestable tal como polimerasa Taq o polimerasa Pfu o una temperatura cercana a la temperatura óptima. Cada etapa se realiza durante aproximadamente 30 segundos a 2 minutos, según se selecciona apropiadamente. Este ciclo de calentamiento se repite aproximadamente 25 a 40 veces, por ejemplo, de modo que se amplifique la región de ácido nucleico molde flanqueada por un par de cebadores. Un método de amplificación de ácido nucleico no se limita a PCR y puede emplearse en este documento cualquier otro método de amplificación de ácido nucleico conocido en la técnica. Como se ha descrito anteriormente, cuando se realiza un método de amplificación de ácido nucleico usando un par de polinucleótidos de detección del cáncer como cebadores y un ácido nucleico de ensayo como molde, se amplifica el ácido nucleico de ensayo. Sin embargo, si no hay ácido nucleico de ensayo contenido en una muestra, la amplificación no tiene lugar. Por tanto, a través de la detección de los productos de amplificación, puede confirmarse la presencia o ausencia del ácido nucleico de ensayo en una muestra. Puede detectarse un producto de amplificación por un método que implica someter una solución de reacción después de amplificación a electroforesis, y después tiñendo la banda con bromuro de etidio o similares o un método que implica inmovilizar un producto de amplificación después de dicha electroforesis en una fase sólida tal como una membrana de nylon, realizando hibridación con una sonda de marcaje que hibrida específicamente con un ácido nucleico de ensayo, lavando, y

después detectando el marcador. Además, se realiza concretamente PCR de detección a tiempo real usando un colorante fluorescente inactivador y un colorante fluorescente indicador, y de este modo puede determinarse cuantitativamente la cantidad de un ácido nucleico de ensayo en una muestra. Como están disponibles en el mercado kits para PCR de detección a tiempo real, la PCR de detección a tiempo real puede realizarse fácilmente.

5 Además, también es posible la determinación semi-cuantitativa de un ácido nucleico de ensayo basada en la intensidad de la banda de electroforesis. Un ácido nucleico de ensayo puede ser ARNm o ADNc resultante de ARNm mediante transcripción inversa. Cuando se amplifica ARNm como ácido nucleico de ensayo, también puede emplearse un método NASBA (método 3SR o método TMA) usando el par de cebadores anterior. El método NASBA en sí mismo es bien conocido y están disponibles en el mercado kits para el método, de modo que el método puede realizarse fácilmente usando el par de cebadores anterior.

15 Como sonda, puede usarse una sonda marcada que se prepara marcando un polinucleótido para la detección del cáncer con un marcador fluorescente, un radiomarcador, un marcador de biotina, o similares. Un método para el marcaje de polinucleótidos en sí mismo es bien conocido. La presencia o ausencia de un ácido nucleico de ensayo en una muestra puede examinarse inmovilizando un ácido nucleico de ensayo o un producto de amplificación del mismo, realizando hibridación con una sonda marcada, lavando, y después midiendo el marcador unido a la fase sólida. Como alternativa, se inmoviliza un polinucleótido para la detección del cáncer, se hibrida un ácido nucleico de ensayo al mismo, y después puede detectarse el ácido nucleico de ensayo unido a la fase sólida usando la sonda marcada o similares. En dicho caso, un polinucleótido para la detección del cáncer unido a una fase sólida también se menciona como sonda. También se conoce en la técnica un método para medir un ácido nucleico de ensayo usando una sonda polinucleotídica. El método puede realizarse causando que, en un tampón, una sonda polinucleotídica entre en contacto con un ácido nucleico de ensayo a  $T_m$  o cerca de  $T_m$  (preferiblemente, en  $\pm 44$  °C) para la hibridación, lavando, y después midiendo la sonda marcada que ha hibridado o el ácido nucleico molde unido a la sonda en fase sólida. Ejemplos de dicho método incluyen métodos bien conocidos tales como transferencia de Northern, hibridación *in situ*, y métodos de transferencia de Southern. Cualquier método bien conocido es aplicable.

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

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

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

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

organismo vivo que alberga cáncer en asociación con progresión del cáncer (maligno) tal como aumento del tumor y metástasis. Como se ha descrito anteriormente, la extensión del cáncer también puede detectarse por el método de la presente invención.

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

10 El cáncer a someter al método para detectar cáncer de la presente invención es cáncer que expresa CAPRIN-1. Ejemplos de dicho cáncer incluyen, aunque sin limitación, tumor cerebral, carcinoma de células escamosas de la cabeza, cuello, pulmón, útero o esófago, melanoma, adenocarcinoma del pulmón o útero, cáncer renal, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival tipo acantoma, tumor de la cavidad oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer de intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa, y feocromocitoma. Además, un organismo vivo a someter al método de la presente invención es un mamífero y es preferiblemente un ser humano, un perro, o un gato.

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

Los polipéptidos anteriores a usar como antígenos para inmunoensayo en el 1<sup>er</sup> método (es decir, CAPRIN-1 canina de la SEQ ID NO 2 y un homólogo de la misma, un polipéptido parcial específicamente reactivo, un polipéptido modificado específicamente reactivo, y un polipéptido de adición específicamente reactivo) pueden proporcionarse como reactivos para la detección del cáncer. El reactivo puede constar de solamente el polipéptido anterior o puede contener diversos aditivos o similares, por ejemplo, útiles para la estabilización del polipéptido. Además, el reactivo puede proporcionarse en una forma inmovilizada en una fase sólida tal como una placa o una membrana. Ejemplos preferibles del polipéptido son los descritos anteriormente.

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

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

## Ejemplos

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

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

65 (1) Construcción de biblioteca ADNc



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

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

10 (2) Exploración de la biblioteca de ADNc usando suero

Se realizó inmunoexploración usando la biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino construida anteriormente. Específicamente, se infectó *Escherichia coli* hospedadora (XL1-Blue MRF') con el fago en una placa de agarosa NZY (Φ 90 × 15 mm) para obtener 2210 clones. Las células de *E. coli* se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas para formar placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas, de modo que se indujo la proteína, se expresó, y después se transfirió a la membrana. Posteriormente, la membrana se recogió y después se sumergió en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, y pH 7,5) que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %, seguido de agitación durante una noche a 4 °C, suprimiendo de este modo la reacción no específica. El filtro se hizo reaccionar con un suero diluido a factor 500 de un paciente canino a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

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

Se lavó una membrana sobre la que se había transferido el suero tratado y la proteína de fusión anterior 4 veces con TBS-T (Tween20 al 0,05 %/TBS) y después se hizo reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG canina (anticuerpo de cabra anti-IgG-h+I de perro conjugado con HRP (BETIL Laboratories)) diluido 5000 veces con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % como anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente. La detección se realizó mediante una reacción de coloración enzimática usando una solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Colonias que coincidían en sitios positivos para una reacción de coloración se recogieron de la placa de agarosa NZY (Φ 90 × 15 mm) y después se suspendieron en 500 µl de un tampón SM (NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, y pH 7,5). Hasta que las colonias positivas para reacción de coloración se unificaron, se repitieron exploraciones secundarias y exploraciones terciarias por un método similar al anterior, de modo que se exploraron 30.940 clones de fago que reaccionaban con IgG sérica. Por tanto, se aislaron 5 clones positivos.

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

Para el análisis de secuencia de nucleótido de los 5 clones positivos aislados por el método anterior, se realizó un procedimiento para la conversión de vectores fágicos en vectores plasmídicos. Específicamente, se prepararon 200 µl de una solución para que contuviera *Escherichia coli* hospedadora (XL1-Blue MRF') de modo que la absorbancia DO<sub>600</sub> fuera 1,0. La solución se mezcló con 250 µl de una solución purificada de fago y después con 1 µl de un fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE), seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. Se añadieron tres mililitros de medio LB y después se realizó el cultivo a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Inmediatamente después del cultivo, la temperatura de la solución se mantuvo a 70 °C mediante un baño de agua durante 20 minutos, se realizó centrifugación a 4 °C y 1000 × g durante 15 minutos, y después se recogió el sobrenadante como una solución de fagómido. Posteriormente, se prepararon 200 µl de una solución para que contuviera *Escherichia coli* hospedadora de fagómido (SOLR) de modo que la absorbancia DO<sub>600</sub> fuera 1,0. La solución se mezcló con 10 µl de una solución purificada de fago, seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. La solución (50 µl) se sembró en medio de agar LB que contenía de ampicilina (a una concentración final de 50 µg/ml) y después se cultivó durante una noche a 37 °C. Se recogieron las colonias SOLR transformadas individuales y después se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) a 37 °C. Se purificó un ADN plasmídico que contenía un inserto de interés usando un kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN).

65 El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa mediante un método de paseo con

cebador usando el cebador T3 de acuerdo con la SEQ ID NO 31 y el cebador T7 de acuerdo con la SEQ ID NO 32. Como resultado del análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias génicas de acuerdo con las SEQ ID NO 5, 7, 9, 11, y 13. Se realizó una búsqueda de homología con el programa BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), usando las secuencias de nucleótidos de los genes y secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, y 14) de las proteínas codificadas por los genes. Como resultado de esta búsqueda de homología con genes conocidos, se reveló que los 5 genes obtenidos codificaban CAPRIN-1. Respecto a las regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los 5 genes fue del 100 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 99 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes y los genes que codifican homólogos humanos de los mismos fue del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 98 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del homólogo humano se muestran en las SEQ ID NO 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEQ ID NO 2 y 4. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo de ganado vacuno fue del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado vacuno se muestra en la SEQ ID NO 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEQ ID NO 16. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ganado vacuno fue del 94 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 93 % al 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo equino fue del 93 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo equino se muestra en la SEQ ID NO 17 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEQ ID NO 18. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo equino fue del 93 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y los genes que codifican un homólogo de ratón varió del 87 % al 89 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 95 % al 97 % en términos de secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del homólogo de ratón se muestran en las SEQ ID NO 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEQ ID NO 20, 22, 24, 26, y 28. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y los genes que codifican el homólogo de ratón varió del 89 % al 91 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió del 95 % al 96 % en términos de secuencia de aminoácidos. También, con respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes caninos obtenidos y un gen que codifica un homólogo de pollo fue del 82 % en términos de secuencia de nucleótidos y del 87 % en términos de secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo se muestra en la SEQ ID NO 29 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra en la SEQ ID NO 30. Respecto a regiones a traducir en proteínas, la identidad de secuencia entre los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de pollo varió del 81 % al 82 % en términos de secuencia de nucleótidos y fue del 86 % en términos de secuencia de aminoácidos.

#### 40 (4) Análisis de la expresión génica en cada tejido

Se examinó la expresión de los genes obtenidos por el método anterior en tejidos caninos y humanos normales y diversas líneas celulares por un método de RT-PCR (PCR de transcripción inversa). Se realizó una reacción de transcripción inversa del siguiente modo. Específicamente, se extrajo el ARN total de cada tejido (de 50 mg a 100 mg) y cada línea celular (5 a  $10 \times 10^6$  células) usando un reactivo TRIZOL (Invitrogen Corporation) de acuerdo con protocolos incluidos con el mismo. Se sintetizó el ADNc usando el ARN total y el Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (Invitrogen Corporation) de acuerdo con protocolos incluidos con el mismo. La PCR se realizó del siguiente modo usando cebadores específicos para los genes obtenidos (de acuerdo con las SEQ ID NO 33 y 34). Específicamente, la PCR se realizó preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 25  $\mu$ l a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (0,25  $\mu$ l de una muestra preparada por reacción de transcripción inversa, los cebadores anteriores (2  $\mu$ M cada uno), dNTP (0,2 mM cada uno), y 0,65 U de polimerasa ExTaq (Takara-baio Co., Ltd.)) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 94 °C/30 segundos, 60 °C/30 segundos, y 72 °C/30 segundos usando un termociclador (BIO RAD). Los cebadores de específicos de gen mencionados anteriormente se usaron para amplificar la región entre el nucleótido 206 y el nucleótido 632 en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO 5 (gen de CAPRIN-1 canina) y la región entre el nucleótido 698 y el nucleótido 1124 en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO 1 (gen de CAPRIN-1 humana). Para el control, se usaron cebadores específicos de GAPDH (de acuerdo con las SEQ ID NO 35 y 36) al mismo tiempo. Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en testículo en el caso de tejidos caninos sanos, aunque que se observó expresión en tejidos caninos de cáncer de mama y adenocarcinoma. Además, también se confirmó la expresión del homólogo humano de los genes obtenidos. Como un resultado, de manera similar al caso de los genes de CAPRIN-1 canina, la expresión se pudo confirmar solamente en el testículo en el caso de tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó expresión en muchos tipos de líneas celulares cancerosas, tales como líneas celulares de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y cáncer de esófago. La expresión se confirmó en una cantidad particularmente grande de líneas celulares de cáncer de mama. Basándose en los resultados, se confirmó que no se observó expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales diferentes a que aquellos de testículo, aunque CAPRIN-1 se

expresaba en muchas células cancerosas y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

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

5

(5) Tinción inmunohistoquímica

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

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

55

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

Con el uso de 108 muestras congeladas de tejido canino de de cáncer de mama de perros diagnosticados por diagnóstico patológico como que tienen cáncer de mama maligno, se prepararon portaobjetos de secciones congeladas mediante un método similar al anterior y se realizó tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo monoclonal n° 8 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se confirmó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de las 108 muestras (92,5 %). CAPRIN-1 se expresó de forma especialmente potente sobre las superficies de células cancerosas muy atípicas.

60

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

65 Se realizó tinción inmunohistoquímica utilizando 188 muestras de tejido de cáncer de mama de una serie de tejido humano de cáncer de mama incluido en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento a 60 °C, la serie de

tejido humano de cáncer de mama se sumergió en un frasco de tinción llenado con xileno y después se realizó  
 5 remplazo de xileno cada 5 minutos 3 veces. A continuación, se realizó un procedimiento similar usando etanol y  
 PBS-T en lugar de xileno. La serie de tejido humano de cáncer de mama se sumergió en un frasco de tinción llenado  
 con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween20 al 0,05 %, se trató durante 5 minutos a 125 °C, y después  
 se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de cada muestra  
 se eliminó de la serie utilizando paños Kimwipes, cada sección se rodeó utilizando DAKOPEN (DAKO), y después se  
 10 añadió gota a gota una cantidad adecuada de bloqueo de peroxidasa (DAKO) sobre la serie. La serie se dejó  
 reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se sumergió en un frasco de tinción llenado con PBS-  
 T. El remplazo de PBS-T cada 5 minutos se realizó 3 veces. Como solución de bloqueo, se aplicó una solución de  
 PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre la serie y después la serie se dejó reposar en una cámara húmeda a  
 temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se aplicó el anticuerpo monoclonal nº 8 preparado en el  
 Ejemplo 3 ajustado a 10 µg/ml usando una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 % y después la serie se dejó  
 15 reposar durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-  
 T, se añadió gota a gota una cantidad adecuada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (DAKO) sobre la  
 serie, y después la serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda.  
 Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (DAKO) sobre la  
 serie y después la serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de tinción DAB se  
 descartó de la serie y después se realizaron 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces. La serie se aclaró con agua  
 20 destilada y después se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 100 % en ese orden durante  
 1 minuto cada una y después se dejó reposar en xileno durante una noche. La serie se retiró, se cubrió con medio  
 de montaje de Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó fuerte expresión de CAPRIN-1  
 para 138 (73 %) de las 188 muestras de tejido de cáncer de mama totales.

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

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

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

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

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

#### (1) Preparación de proteína recombinante

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

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

65 Además, se preparó la proteína recombinante de un gen homólogo canino por el siguiente método basado en el gen

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

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

Además, se preparó la proteína recombinante de un gen homólogo humano por el siguiente método basado en el gen de la SEQ ID NO 1. Se realizó PCR preparando una solución de reacción ajustada a una cantidad total de 50 µl a través de la adición de cada reactivo y un tampón incluido (ADNc (1 µl) entre los ADNc de diversos tejidos y/o células construidos en el Ejemplo 1, para el cual se pudo confirmar la expresión por un método de RT-PCR, 2 tipos de cebador (0,4 µM cada uno; de acuerdo con las SEQ ID NO 41 y 42) que contenía secuencias de escisión con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I, dNTP 0,2 mM, 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara-baio Co., Ltd.) y después haciendo reaccionar la solución a través de la repetición 30 veces de un ciclo de 98 °C/10 segundos y 68 °C/2,5 minutos usando un termociclador (BIO RAD). Los 2 tipos de cebador anteriores se usaron para amplificar la región que codifica la secuencia de longitud completa de aminoácidos de la SEQ ID NO 2. Después de PCR, el ADN amplificado de este modo se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

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

(2) Purificación de proteína recombinante

La *Escherichia coli* recombinante obtenida anteriormente que expresan las SEQ ID NO 1, 5, o 7 se cultivó a 37 °C en medio LB que contenía 30 µg/ml de kanamicina hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzara aproximadamente 0,7. Después se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM, seguido por 4 horas de cultivo a 37 °C. Después, las células se recogieron por 10 minutos de centrifugación a 4800 rpm. El sedimento celular se suspendió en solución salina tamponada con fosfato y después se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos para lavar las células.

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

La fracción soluble se añadió a una columna quelante de níquel (vehículo: Sepharose quelante (TradeMark) Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de columna: 5 ml, tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrio) preparada de acuerdo con un método convencional. La fracción no unida se lavó con tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 20 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. Después de haber confirmado la elución de la proteína de interés por tinción con Coomassie, se añadió una fracción de elución de tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM a una columna de intercambio aniónico potente (vehículo: Q Sepharose (TradeMark) Fast Flow (GE Healthcare),

capacidad de columna: 5 ml, y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrado). La fracción no unida se lavó con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 200 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 5 lechos usando tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 400 mM. Por tanto, se obtuvieron fracciones purificadas de proteínas cada una de las cuales tenía la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO 2, 6, o 8. Estas fracciones purificadas se usaron después como materiales para un ensayo de administración. La Fig. 2 muestra el resultado de la proteína de la SEQ ID NO 2 fraccionada por electroforesis y detectada por tinción con Coomassie.

Se distribuyeron 200  $\mu$ l de cada preparación purificada obtenida por el método anterior en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM pH 7,4) y después se añadieron 2  $\mu$ l de enteroquinasa (Novagen). La preparación se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche para su reacción, se escindió la marca His, y después se realizó la purificación de acuerdo con protocolos incluidos usando un kit de captura de escisión con enteroquinasa (Novagen). A continuación, se sustituyeron 1,2 ml de cada preparación purificada obtenida por el método anterior con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) usando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Se realizó filtración a esterilidad usando HT Tuffryn Acrodisc de 0,22  $\mu$ m (PALL) y después los resultantes se usaron para los siguientes experimentos.

### Ejemplo 3: Preparación de anticuerpo contra CAPRIN-1

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

Para obtener un anticuerpo de unión a CAPRIN-1, se sintetizó péptido derivado de CAPRIN-1 (Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln (SEQ ID NO 43)). Se mezcló un miligramo del péptido como antígeno con una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA) en una cantidad equivalente al péptido. La mezcla se administró por vía subcutánea a un conejo 4 veces cada 2 semanas. Después, se recogió sangre, de modo que se obtuvo un antisuero que contenía un anticuerpo policlonal. Además, el antisuero se purificó usando un vehículo de proteína G (GE Healthcare Bio-Sciences) y después se obtuvo un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1. A continuación, se examinó la reactividad del anticuerpo policlonal obtenido contra la superficie de las células cancerosas de mama. Específicamente, 10<sup>6</sup> células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231V se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió al tubo una solución de PBS suplementada con suero de ternera fetal al 0,1 % (FBS) que contenía el anticuerpo policlonal. La solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a la solución un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y después la solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizó un procedimiento similar al anterior de modo que se preparó un control añadiendo PBS que contenía FBS al 0,1 % en lugar del anticuerpo policlonal. Como resultado, se reveló que la intensidad de fluorescencia encontrada era más potente en células tratadas con el anticuerpo policlonal que el de las células de control. Por lo tanto, se demostró que el anticuerpo policlonal obtenido se une a la superficie de células cancerosas de mama.

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

La proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) (100  $\mu$ g) mostrada en la SEQ ID NO 2 preparada en el Ejemplo 2 se mezcló con un adyuvante MPL+TDM (Sigma) en una cantidad equivalente a la de la proteína antigénica. La mezcla se usó como solución de antígeno por ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a un ratón Balb/c de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) y después se les administró adicionalmente 3 veces cada semana. Se retiró el bajo el día 3 después de la inmunización final y después se molió entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. El resultante se lavó con PBS (-) (Nissui) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos, de modo que se repitió 3 veces un procedimiento para retirar los sobrenadantes. De este modo, se obtuvieron células esplénicas. Las células esplénicas obtenidas de este modo se mezclaron con células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) a una proporción de 10:1. La solución de PEG preparada mezclando 200  $\mu$ l de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % calentada a 37 °C y 800  $\mu$ l de PEG1500 (Boehringer) se añadió a las células. La solución se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos para retirar los sobrenadantes. Las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 (medio selectivo HAT) que contenía FBS al 15 %, al cual se había añadido un 2 % equivalente de solución HAT (Gibco) y después se sembraron en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100  $\mu$ l por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días en condiciones de 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %, de modo que se obtuvieron hibridomas resultantes de la fusión de células esplénicas a células de mieloma.

Los hibridomas se seleccionaron usando como índice la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados de este modo para la proteína CAPRIN-1. La solución de proteína CAPRIN-1 (1  $\mu$ g/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a 100  $\mu$ l por pocillo de placas de 96 pocillos y después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, y después se añadió solución de albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % (Sigma) a 400  $\mu$ l por pocillo, y después las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y después cada pocillo se lavó 3 veces con 400  $\mu$ l de PBS-T. Cada

sobrenadante de cultivo de las hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (Invitrogen Corporation) diluido 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T. Se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejaron reposar durante 15 - 30 minutos, de modo que se realizó una reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de hibridomas que producían anticuerpos con elevadas absorbancias.

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

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

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

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

En primer lugar, se añadió DTT (Fluka) a 100 µl de una solución de proteína recombinante CAPRIN-1 ajustada para contener la proteína a una concentración de 1 µg/µl con PBS a una concentración final de 10 mM, seguido por 5 minutos de reacción a 95 °C, de modo que se realizó una reducción de los enlaces disulfuro dentro de la proteína CAPRIN-1. A continuación, se añadió yodoacetamida (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con una concentración final de 20 mM y después se realizó una reacción de alquilación para los grupos tiol a 37 °C durante 30 minutos en condiciones de oscuridad. Se añadieron cincuenta microgramos de cada uno de los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 10 contra CAPRIN-1 a 40 µg de la proteína CAPRIN-1 reducida-alquilada obtenida de este modo. El volumen de la mezcla se ajustó a 1 ml de tampón fosfato 20 mM (pH 7,0), y después la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a 4 °C con agitación y mezcla de cada mezcla.

A continuación, se añadió tripsina (Promega) a una concentración final de 0,2 µg. Después de 1 hora, 2 horas, 4 horas, y después 12 horas de reacción a 37 °C, los resultantes se mezclaron con perlas de vidrio de proteína A (GE) sometidas por adelantado a bloqueo con PBS que contenía BSA al 1 % (Sigma) y lavado con PBS en carbonato de calcio 1 mM y tampón NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, y NP-40 al 1 %), seguido por 30 minutos de reacción.

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

Como resultado, se identificó el polipéptido de la SEQ ID NO 61 como una secuencia parcial de CAPRIN-1, que se reconoció por todos los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 10 contra CAPRIN-1. Además, se identificó el péptido de la SEQ ID NO 62 como una secuencia parcial en el polipéptido de la SEQ ID NO 61 anterior, que se reconoció por los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 4, n° 5-n° 7, y n° 9. Se reveló adicionalmente que los anticuerpos monoclonales n° 1-n° 4 reconocían el péptido de la SEQ ID NO 63 que era un péptido de secuencia parcial del mismo.

**Ejemplo 4:** Diagnóstico del cáncer usando polipéptido CAPRIN-1

(1) Diagnóstico de cáncer canino

Se recogió sangre de 342 pacientes caninos con tumores malignos o benignos confirmados y 6 perros sanos, y se separó el suero. Con el uso del polipéptido CAPRIN-1 canino (SEQ ID NO 8) y el anticuerpo anti-IgG canina preparada en el Ejemplo 2, se midió el título del anticuerpo IgG en suero que reaccionaba específicamente con el polipéptido por un método ELISA.

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

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

Específicamente, las muestras se diagnosticaron como que tenían cáncer tal como melanoma maligno, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, tumor gingival de tipo acantoma, tumor de la cavidad oral, adenocarcinoma perianal, tumor del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer del vestíbulo vaginal, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándulas sudoríparas, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer del intestino grueso, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma de mama,



adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto mamario maligno, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer pulmonar, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, carcinoma de células escamosas, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, tumor adrenomedular, tumor de células de la granulosa, y feocromocitoma.

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

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

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

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

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

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

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

(2)-2 Diagnóstico de la extensión del cáncer

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

(2)-3 Diagnóstico de la malignidad del cáncer

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

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

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

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

Mientras tanto, el paciente canino 5 (caniche miniatura) experimentó cirugía de extirpación el 9 de octubre de 2007, para un tumor de glándula mamaria. El diagnóstico patológico usando tejidos aislados en ese momento reveló que:  
15 mientras se formaban tumores en que las células epiteliales de la glándula mamaria y las células mioepiteliales crecían, los componentes de las célula mioepiteliales eran células ahusadas uniformes y no se detectó malignidad; y el componente de células epiteliales de la glándula mamaria mostró una ligera diferencia en el tamaño y la discariosis observada. Por tanto, el paciente canino 5 se diagnosticó con un tumor benigno de glándula mamaria para que el cual no se detectó malignidad. Como resultado de la recogida de sangre y el serodiagnóstico tras la  
20 cirugía del mismo, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0.

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

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

(2)-4 Diagnóstico de evolución postoperatoria

El paciente canino 6 (mestizo) visitó el hospital a causa de mastocitoma y experimentó cirugía de extirpación el 23 de mayo de 2005. Como resultado del serodiagnóstico hecho en ese momento, se descubrió que la absorbancia a  
35 450 nm era de 0,10. El mastocitoma es un tumor que experimenta repetidamente recidiva o metástasis cuando se reseca de forma incompleta. Por lo tanto, es importante si puede o no conseguirse la resección del tumor completo por cirugía. En el seguimiento el 19 de diciembre 2006, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,05, de modo que se confirmó un título de anticuerpo disminuido. En ese momento, no se confirmó recidiva. Por tanto, en el caso del paciente canino 6, se puede decir que como el tumor pudo researse completamente, los resultados del  
40 serodiagnóstico fueron inferiores a aquellos tras la cirugía.

El paciente canino 7 (Beagle) experimentó cirugía de extirpación el 14 de febrero de 2008, para mastocitoma. Como resultado del serodiagnóstico realizado en ese momento, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,17. Como resultado del diagnóstico histopatológico usando tejidos escindidos, se observó hiperplasia invasiva y el  
45 paciente canino 7 se diagnosticó con mastocitoma correspondiente al tipo moderadamente diferenciado (tipo Patnaik II). El paciente canino 7 acudió de nuevo a una visita de seguimiento el 10 de marzo de 2008 y se sometió a serodiagnóstico otra vez. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de 0,07. En ese momento, no se confirmó metástasis ni recidiva. Por tanto, en el caso del paciente canino 7, se puede decir que los resultados del serodiagnóstico fueron inferiores que aquellos tras cirugía ya que el tumor pudo researse completamente.  
50

(2)-5 Diagnóstico de recidiva

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

65 (2)-6 Diagnóstico de metástasis

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

El paciente canino 10 (Shiba inu) experimentó tumorectomía el 11 de marzo de 2006, a causa de melanoma maligno intraoral del labio derecho. El paciente canino 10 tenía un historial de tratamiento con agente antineoplásico (ciclofosfamida) desde el 10 de junio de 2006, hasta el 26 de septiembre de 2006, y estaba con medicación con BIREMO S que tiene germanio orgánico como un ingrediente principal desde el 23 de mayo de 2006. El serodiagnóstico se hizo el 20 de marzo de 2007, tras la eliminación de un tumor que se creía provocado por metástasis del tumor previo, de modo que se descubrió que la absorbancia a 450 nm era de casi 0,03, lo que indica casi ausencia de detección. Se hizo el diagnóstico patológico para el tejido escindido en ese momento de modo que la enfermedad se diagnosticó como melanoma maligno metastásico. Sin embargo, sucedido metástasis de nuevo el 27 de junio 2007, 3 meses después de cirugía para melanoma metastásico. Se desarrolló un tumor en la parte derecha de la cerviz el 20 de marzo de 2007, y apareció un desarrollo tumoral adicional en el lado opuesto a dicha parte el 27 de junio de 2007. Los tumores formaron masas negras análogas a aquellas de los hallazgos previos. El tamaño del tumor fue de 3,1 × 3,2 × 0,8 cm, y los tumores se diagnosticaron clínicamente como tumores metastásicos. Como resultado del serodiagnóstico en ese momento, se confirmó que la absorbancia a 450 nm había aumentado hasta 0,23, lo que sugiere que los tumores resultaron de metástasis de tumores previos.

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

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

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

(3) Diagnóstico de cáncer felino

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

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

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

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

#### 5 (4) Diagnóstico de cáncer humano

Con el uso del polipéptido (SEQ ID NO 2) de CAPRIN-1 humana preparado en el Ejemplo 2 y un anticuerpo anti-IgG humana, se midió el título de un anticuerpo IgG en suero humano sano que reaccionaba específicamente con el polipéptido. La inmovilización del polipéptido preparado se realizó añadiendo una solución de proteína recombinante diluida a 100 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a placas de inmovilización amino de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después dejando las placas reposar durante una noche a 4 °C. El bloqueo se realizó del siguiente modo. Se disolvieron cuatro gramos de polvo Block Ace (DS PHARMA BIOMEDICAL Co., Ltd.) en 100 ml de agua purificada y después la solución se diluyó 4 veces con agua purificada. Después la solución (a partir de ahora en este documento, solución de bloqueo) se añadió a 100 µl/pocillo y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió suero diluido 1000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para la reacción. Después de lavar 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (a partir de ahora en este documento, PBS-T) que contenía Tween20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadió un anticuerpo anti-IgG humana modificado con HRP (conjugado HRP-anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) humana: Zymed Laboratories) diluido 10000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para la reacción. Después de lavar 3 veces con PBS-T, se añadió sustrato HRP TMB (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE) a 100 µl/pocillo y después se realizó una reacción de enzima-sustrato a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de ácido sulfúrico 0,5 M (Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo para detener la reacción y después se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplaca. Se inmovilizó un antígeno de ovoalbúmina ajustado a 50 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato y después se usó como control positivo. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era tan elevada como de 0,45 de promedio sobre los resultados para 7 sujetos sanos en el caso del antígeno de ovoalbúmina, pero no se detectó absorbancia (0) en el caso del polipéptido anterior.

De una manera similar a la anterior, 17 muestras de suero (adquiridas de ProMedDx) de pacientes con cáncer maligno de mama se sometieron adicionalmente a medición del título de anticuerpo IgG en suero que reaccionaba específicamente con la proteína antigénica de cáncer obtenida de seres humanos (la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 3). Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era tan elevada como de 0,48 en el caso del polipéptido anterior, de promedio sobre los resultados para 17 pacientes con cáncer de mama.

Además, con el uso del polipéptido (SEQ ID NO 8) de CAPRIN-1 canina preparado en el Ejemplo 2 y un anti-IgG humana anticuerpo, se midió el título de anticuerpo IgG humano en suero que reaccionaba específicamente con el polipéptido de una manera similar a la anterior. Como resultado, mientras el promedio de los resultados para 7 sujetos sanos fue de 0,04, el promedio de los resultados para 17 pacientes con cáncer de mama fue tan elevado como de 0,55.

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

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

Con el uso del anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEQ ID NO 43) obtenido en el Ejemplo 3 (1) y cada anticuerpo monoclonal contra la proteína CAPRIN-1 obtenida en el Ejemplo 3 (2) en combinación, se detectó el propio polipéptido antigénico contenido en muestras (suero derivado de organismo vivo que alberga cáncer) de reacción positiva tras el diagnóstico de cáncer usando el polipéptido de CAPRIN-1 en el Ejemplo 4 (1)-(3) por ELISA tipo sándwich. El anticuerpo policlonal se usó como anticuerpo primario y cada anticuerpo monoclonal se usó como anticuerpo secundario. Se midió el nivel sérico de proteína de la proteína que reaccionaba específicamente con cada uno de los anticuerpos anteriores.

El anticuerpo primario se inmovilizó añadiendo el anticuerpo policlonal diluido a una concentración de 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a placas de inmovilización amino de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después agitando las placas a temperatura ambiente durante 2 horas. El bloqueo se realizó añadiendo una solución 50 mM de tampón bicarbonato sódico (pH 8,4) (a partir de ahora en este documento, solución de bloqueo) que contenía BSA al 0,5 % (albúmina sérica bovina, Sigma Aldrich Japan) a 100 µl/pocillo y después agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió un suero derivado de organismo que albergaba cáncer diluido usando la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después los resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas para la reacción. La velocidad de dilución en ese momento se ajustó con serie de dilución de factor 10 (factor 10 - 1000). Después de lavar 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (a partir de ahora en este documento, PBS-T) que contenía Tween20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadió cada anticuerpo monoclonal como anticuerpo secundario diluido a una concentración de 1 µg/ml con la

- solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después los resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora para la reacción. Después de lavar 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (Invitrogen Corporation) como anticuerpo terciario diluido 5000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar 3 veces los pocillos con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar durante 15 - 30 minutos para la reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción y después se midió la absorbancia a 450 nm usando un espectrómetro de absorción.
- 10 Como resultado, cuando se usaron los anticuerpos monoclonales nº 1-nº 10 que reaccionaban con las superficies de células cancerosas como anticuerpos secundarios, se detectaron valores de absorbancia (niveles de polipéptido) de 0,3 o mayores para todas las muestras de perros que albergaban cáncer y gatos que albergaban cáncer con cáncer de mama, melanoma maligno, y similares, pero no se detectaba absorbancia para perros sanos y gatos sanos. Por otro lado, cuando se usaron anticuerpos monoclonales que reaccionaban con la propia proteína CAPRIN-1 pero que no reaccionaban con las superficies de células cancerosas como anticuerpos secundarios, se detectaron niveles de polipéptido para todas las muestras, pero los valores de absorbancia fueron todos de 0,05 o menores, que eran inferiores que los resultados para combinaciones de anticuerpos que reaccionaban con las superficies de células cancerosas.
- 20 Por lo tanto, el cáncer se puede diagnosticar también mediante esta técnica que implica la detección de polipéptidos antigénicos usando anticuerpos contra CAPRIN-1.

**Aplicabilidad industrial**

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

TEXTO LIBRE DE LISTA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO 31 - 42: cebadores

- 30 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

- 35 <120> Polipéptidos y Métodos para Diagnosticar Cánceres

<130> CMD/FP6938849

- 40 <140> SOLICITUD DIVISIONAL DE EP09805010.7  
<141> 05-08-2009

<150> PCT/JP2009/063883  
<151> 05-08-2009

- 45 <150> JP 2008-202320  
<151> 05-08-2008

<160> 63

- 50 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1  
<211> 5562  
<212> ADN

- 55 <213> *Homo sapiens*

<220>  
<221> CDS  
<222> (190)..(2319)

- 60 <223>

<400> 1

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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	
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	

ES 2 570 731 T3

cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt	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 gcc act tac cat	1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His	
560 565 570	
ggg 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



ES 2 570 731 T3

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 totgattcac 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
tgtoagcttt ctattaacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacaggggataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt attccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaataca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcaactttttg	3009
aaaaatatgc acaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattoct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgcaca aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtaact gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt	3609

ES 2 570 731 T3

ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataatcc cttcccttag atgcataggg 3669  
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729  
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789  
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacot ttaagcaaag gctactaagt 3849  
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcct 3909  
ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969  
tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctggtgaac attccacatt 4029  
caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatfff aaaataaaat 4089  
aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtgttac atcatattgg aagggttaac 4149  
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaatga 4209  
catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269  
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329  
atgtgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389  
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449  
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509  
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569  
tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629  
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689  
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749  
ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809  
tcaactgtagc ctcttgggtg agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869  
taaactcatct catgtggata tgaaaactct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929  
tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989  
aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa ataccctta agtatttcta 5049  
atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatagc cagctcttac gtgggagact 5109  
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169  
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229  
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcgaa ttcaaacctc 5289  
tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349  
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgccttgat cttgtccttt 5409  
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469  
tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatggt 5529  
taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

ES 2 570 731 T3

<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

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly

ES 2 570 731 T3

				485						490						495
Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	
			500					505					510			
Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	
		515					520					525				
Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	
	530					535					540					
Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	
545					550					555					560	
Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	
				565					570					575		
Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	
			580					585					590			
Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	
		595					600						605			
Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	
	610					615					620					
Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	
625					630					635					640	
Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	
				645					650					655		
Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	
			660					665					670			
Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	
		675					680					685				
Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	
	690					695					700					
Thr	Gln	Gln	Val	Asn												
705																

<210> 3  
 <211> 3553  
 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

5 <222> (190)..(2274)

<223>

<400> 3

ES 2 570 731 T3

cagagggctg ctggctggct aagtcocctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg 60  
 ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccc cggagcgcgc gacactgccc 120  
 ggaagggacc gccacccttg ccccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc 180  
 gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231  
           Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser  
           1                          5                          10  
 toc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt toc toc ggg agt gag gcg gcc gcg 279  
 Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala  
 15                          20                          25                          30  
 gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc 327  
 Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr  
                           35                          40                          45  
 ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac 375  
 Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp  
                           50                          55                          60  
 aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac 423  
 Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr  
           65                          70                          75  
 cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat 471  
 Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp  
           80                          85                          90  
 gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa 519  
 Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys  
 95                          100                          105                          110  
 gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca 567  
 Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr  
                           115                          120                          125  
 ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa 615  
 Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu  
                           130                          135                          140  
 cag aaa cgt tta aaa act gta 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 toc 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 toc 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

ES 2 570 731 T3

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	tggt	aca	gtt	1143
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	
		305					310						315			
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	1191
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	
		320				325						330				
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	1239
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	
335					340						345				350	
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg	1287
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	
				355						360					365	
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat	1335
Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	
			370					375					380			
cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	cct	atg	aat	cca	aca	1383
Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	
		385					390					395				
caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	1431
Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	
		400				405						410				
tct	aga	ctt	gct	cag	cct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcg	aca	1479
Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	
415					420					425					430	
cag	gtt	cct	ttg	gta	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tac	aca	gca	tct	caa	1527
Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	
				435					440					445		
ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	caa	cga	cca	cag	aag	gaa	1575
Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	
			450				455						460			
cca	att	gat	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	1623
Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	
		465				470							475			



ES 2 570 731 T3

aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag 1671  
 Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln  
 480 485 490

gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca 1719  
 Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala  
 495 500 505 510

gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt 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 gcc 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  
 575 580 585 590

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  
 655 660 665 670

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 aat att ttg tgg tgg tga tctagctcc taagtggagc 2294  
 Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
 690

ttctgttctg gccttgaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt 2354

tccagacttg ttgctagga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc 2414

caaattttaa tttttgaatg atttaatttt cctgttact atataaactg tcttgaaaac 2474

tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc 2534

ES 2 570 731 T3

taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg 2594  
 gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tttcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654  
 tattatatatt tagggccaga cacccttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714  
 gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774  
 gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834  
 agctatactt aaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttggg 2894  
 aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954  
 gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc 3014  
 ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgttaaggag gaattacaac gtactttgat 3074  
 ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134  
 cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194  
 tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254  
 tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314  
 gttatgtagt ttctttttta cagtttaggt aataaggctt gttttcattc tgggtgcttt 3374  
 attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434  
 atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attoccaaag 3494  
 cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tttttgttga atgaatgaa 3553

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

5

<400> 4

ES 2 570 731 T3

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

610		615		620											
Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg
625					630					635					640
Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe
				645					650					655	
Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln
			660					665					670		
Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg
		675					680					685			
Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp										
		690													

- <210> 5
- <211> 1605
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (46)..(1392)
- <223>
- <400> 5

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc 441  
 Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser  
 120 125 130

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca 489  
 Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser  
 135 140 145

gca cct aca gtt 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 gtt 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 cga 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 gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt 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 gtt cct ttg gtt 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 cga 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 2 570 731 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 ttaaagccca aaaacacact ggccagtgta	1462
ccataaatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg	1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg	1582
gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	1605

<210> 6  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> *Canis familiaris*  
 <400> 6

5

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

<400> 7

ES 2 570 731 T3

atg	cag	tog	gcc	acc	agc	ctc	agc	gga	agc	ggc	agc	aag	tog	tog	ggc	48
Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1			5					10					15			
cag	cag	ccc	ccg	tog	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	gag	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					

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
			405						410					415		
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425					430			
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450						455				460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
	465				470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
			485						490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505						510		
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	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	

ES 2 570 731 T3

660	665	670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685			2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro 690 695 700			2112
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Val Asn 705 710 715			2154
tctgattcac aggattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtc ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttggtct ccctttcagg aaacttattg taaagggact			2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag			2334
gaaactatct ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac			2394
tcagattcct cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc			2454
atagttatct gaagtggcct ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca			2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggc aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc			2574
agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt			2634
ggagcactaa acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg			2694
gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca			2754
catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt			2814
gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaata tgggatgtaa tctggatggc			2874
cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct			2934
gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt			2994
cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata			3054
tctaattgat aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta			3114
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa			3174
gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc			3234
agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca			3294
ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat			3354
tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct			3414
aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc ctccacttag acgcataggg			3474
agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc			3534
tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac			3594
tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta			3654
atggtatctt ctgtgcagaa attgaatctt gttttattag catttagcta aggaatcttt			3714



ES 2 570 731 T3

ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774  
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttatfff aaaataaaat aagttcttga cttttotcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgfff acttttgcaa atgagtatff ctcttgctag cacctcccgt 4014  
 tgtgcgctff aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatffta 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggfffat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

5

<400> 8

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

10

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro

ES 2 570 731 T3

	420					425					430				
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu
		435					440					445			
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu
	450					455					460				
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser
465					470					475					480
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser
				485					490						495
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser
			500					505					510		
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe
		515					520					525			
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys
	530					535					540				
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln
545					550					555					560
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr
				565					570						575
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr
			580					585					590		
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser
		595					600					605			
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg
	610					615					620				
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe
625					630					635					640
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn
				645					650						655
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly
			660					665					670		
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln
		675					680					685			

ES 2 570 731 T3

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
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
  
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(2109)
- <223>
  
- <400> 9

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
465					470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505						510		
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520						525			
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535						540				
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550					555					560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
				565					570					575		
gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585						590		
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
		595					600						605			
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	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			

ES 2 570 731 T3

690	695	700	
tcctagctcc	taagtggagc	ttctgttctg	gccttggaag agctggtcca tagtctgcat 2169
gtaggttaca	tgtaggaat	acatttatca	ttaccagact tgttgctagg gattaaatga 2229
aatgctctgt	ttctaaaact	tctcttgaac	ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289
gttactatat	aaattgtctt	gaaaactaga	acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349
ccaactgcaa	attatTTTTc	aggtcctaaa	acctgctaaa tgttttttagg aagtacttac 2409
tgaaacattt	ttgtaagaca	tttttggaat	gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
attcctcttt	catttttgaa	catgcatatt	atatttttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
caaataagcc	atagttacat	ttagagaacc	atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
caatgccttt	ggatcattaa	tagcgatata	aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649
aacatccaaa	atcctaacta	acttcctgaa	ctatatTTaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
ttctggtttt	ttttctctta	ccataggaaa	actgtttccct gtttggccag gaagtcaacc 2769
tgtgtaataa	ttagaagtag	catttcatat	gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt 2829
aagggaagtt	aaattgaata	ggtttcctct	agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
tattaaggag	gaatacaaa	tactttgatt	tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
ggtgcatttt	atTTTTaaat	taatggatca	cttggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
gatatttgca	tgtgaatgtg	ggttatgttc	tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
ttgagttgac	tggtagctaa	aaatctgttt	taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
tacaagtcac	tatacaattt	tgaatgttat	gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
ggtctgtttt	tcattctggt	gcttttatta	atTTtgatag tatgatgta cttactactg 3249
aatgtaagc	tagagtgtac	actagaatgt	aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
cttcactgct	gtatctattt	ccaacgcctg	atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
aataaatact	tgttgaatga	atgaatgaat	gagtactggt ggaatactcc attagctcta 3429
ctcttctttt	agctagagaa	catgagcaaa	tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489
acactgaaga	attgacctct	taaacctaat	aatgtggtga caagctgcc acatgcttct 3549
tgacttcaga	tgaaaatctg	cttgaaggca	aagcaaataa tatttgaaag aaaaacccaa 3609
tgccattttt	gtcttctagg	tcgtggaggg	cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
atgaacactc	agcaagtgaa	ttaatctgat	tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
cactggccag	tgtaccataa	tatgttacca	gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
caggaaactt	attgtaaagg	gactgttttc	atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
ctttatatta	cctggatatg	gaaggaaact	atTTTTattc tgcattgttct tcctaagcgt 3909
catcttgagc	cttgccatg	atactcagat	tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa 3969
tacactttac	agggtgatat	ctccatagtt	atTTgaagtg gcttggaaaa agcaagatta 4029



ES 2 570 731 T3

acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga 4089  
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149  
tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaaogttt agatgcatac caaattatgc 4209  
atgggcocctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269  
ccaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329  
agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389  
aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449  
tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509  
ttccttataa tgtacattgt ctgtcaactaa toctcagato ttgctgtatt gtcacotaaa 4569  
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629  
tttctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689  
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749  
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809  
ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869  
ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatotoca gcagctgttt ctgtagtact 4929  
tgcatttatc 4939

<210> 10  
<211> 702  
<212> PRT  
<213> *Canis familiaris*  
<400> 10

5

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

```

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

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

```

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<400> 11

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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	ott	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	ggg	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			
ggg	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	ggg	gtg	tct	cgt	ggg	ggg	tcc	cgt		1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg		
	610					615					620						
ggg	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		
					630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggg	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		



ES 2 570 731 T3

645	650	655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc	agt gct ccc cgg gac tac tct ggc		2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe	Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly		
660	665	670	
tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac			2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys			
675			
aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact	ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag		2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg	aaacttattg taaagggact gttttcatcc		2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt	atattacctg gatatggaag gaaactattt		2250
ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc	ttgagccttg cacatgatac tcagattcct		2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca	ctttacaggg tgatatctcc atagttattt		2370
gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt	ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc		2430
cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa	aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg		2490
gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc	acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa		2550
acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg	gcccttaata taaaaggctg gctaccagct		2610
ttgacacagc actattcatc ctctggccaa	acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt		2670
gctttttaac agctgatact ataataagac	aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat		2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata	tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta		2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg	aacacttaac agtttcttct gacaatgact		2850
tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc	ttataatgta cattgtctgt cactaatcct		2910
cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg	tacaggtact gatgaaaata tctaattgat		2970
aatcataaca ctcttggcca catgtttttc	ctgcagcctg aagggtttta aaagaaaaag		3030
atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt	aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat		3090
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg	aatgacaga cagtagtttc agttctgatg		3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat	aaaagttgta tcttgaaaca ctgggtgttca		3210
acagctagca gcttatgtgg ttcacoccat	gcattgttag tgtttcagat tttatggtta		3270
tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca	tttatac		3306

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

5

<400> 12

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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  
 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 2 570 731 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  
 530 535 540

ES 2 570 731 T3

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

5 <210> 13  
 <211> 2281  
 <212> ADN  
 <213> *Canis familiaris*

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

<400> 13

ES 2 570 731 T3

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tgg 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

ES 2 570 731 T3

Ile 65	Leu	Gly	Val	Ile 70	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn 75	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys 80	
ggc Gly	aag Lys	ctt Leu	gat Asp	gat Asp	tac Tyr	cag Gln	gaa Glu	cga Arg	atg Met	aac Asn	aaa Lys	ggg Gly	gaa Glu	agg Arg	ctt Leu	288
aat Asn	caa Gln	gat Asp	cag Gln	ctg Leu	gat Asp	gcc Ala	gta Val	tct Ser	aag Lys	tac Tyr	cag Gln	gaa Glu	gtc Val	aca Thr	aat Asn	336
aac Asn	ttg Leu	gag Glu	ttt Phe	gca Ala	aaa Lys	gaa Glu	tta Leu	cag Gln	agg Arg	agt Ser	ttc Phe	atg Met	gca Ala	tta Leu	agt Ser	384
caa Gln	gat Asp	att Ile	cag Gln	aaa Lys	aca Thr	ata Ile	aag Lys	aag Lys	act Thr	gca Ala	cgt Arg	cgg Arg	gag Glu	cag Gln	ctt Leu	432
atg Met	aga Arg	gag Glu	gaa Glu	gog Ala	gaa Glu	caa Gln	aaa Lys	ogt Arg	tta Leu	aaa Lys	act Thr	gta Val	ctt Leu	gag Glu	ctc Leu	480
cag Gln	tat Tyr	gtt Val	ttg Leu	gac Asp	aaa Lys	ttg Leu	gga Gly	gat Asp	gat Asp	gaa Glu	gtg Val	aga Arg	act Thr	gac Asp	ctg Leu	528
aag Lys	caa Gln	ggt Gly	ttg Leu	aat Asn	gga Gly	gtg Val	cca Pro	ata Ile	ttg Leu	tct Ser	gaa Glu	gaa Glu	gaa Glu	ttg Leu	tcg Ser	576
ttg Leu	ttg Leu	gat Asp	gaa Glu	ttc Phe	tac Tyr	aaa Lys	tta Leu	gca Ala	gac Asp	cct Pro	gaa Glu	cgg Arg	gac Asp	atg Met	agc Ser	624
ttg Leu	agg Arg	ttg Leu	aat Asn	gag Glu	cag Gln	tat Tyr	gaa Glu	cat His	gct Ala	tcc Ser	att Ile	cac His	ctg Leu	tgg Trp	gac Asp	672
ttg Leu	ctg Leu	gaa Glu	gga Gly	aag Lys	gaa Glu	aag Lys	tct Ser	gta Val	tgt Cys	gga Gly	aca Thr	acc Thr	tat Tyr	aaa Lys	gca Ala	720
cta Leu	aag Lys	gaa Glu	att Ile	ggt Val	gag Glu	cgt Arg	ggt Val	ttc Phe	cag Gln	tca Ser	aat Asn	tac Tyr	ttt Phe	gac Asp	agc Ser	768
act Thr	cac His	aac Asn	cac His	cag Gln	aat Asn	ggg Gly	cta Leu	tgt Cys	gag Glu	gaa Glu	gaa Glu	gag Glu	gca Ala	gcc Ala	tca Ser	816
gca Ala	cct Pro	aca Thr	ggt Val	gaa Glu	gac Asp	cag Gln	gta Val	gct Ala	gaa Glu	gct Ala	gag Glu	cct Pro	gag Glu	cca Pro	gca Ala	864
gaa Glu	gaa Glu	tac Tyr	act Thr	gaa Glu	caa Gln	agt Ser	gaa Glu	ggt Val	gaa Glu	tca Ser	aca Thr	gag Glu	tat Tyr	gta Val	aat Asn	912
aga Arg	caa Gln	ttt Phe	atg Met	gca Ala	gaa Glu	aca Thr	cag Gln	ttc Phe	agc Ser	agt Ser	ggt Gly	gaa Glu	aag Lys	gag Glu	cag Gln	960
gta Val	gat Asp	gag Glu	tgg Trp	acg Thr	gtc Val	gaa Glu	aca Thr	gtg Val	gag Glu	gtg Val	gtg Val	aat Asn	tca Ser	ctc Leu	cag Gln	1008

ES 2 570 731 T3

				325					330				335			
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	1056
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	
			340					345					350			
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
		355					360					365				
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
	370					375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
	385				390					395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
			405						410					415		
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425						430		
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
	465				470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
			485						490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500				505						510			
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	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		



ES 2 570 731 T3

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 tot cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tot 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 cgg caa atg aac act cag caa gtg aat taa	2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705 710 715	
tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag	2214
ttaccagaag agttattatc tatttggaact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2274
tgtcagc	2281

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

5

<400> 14

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 15  
<211> 3386  
<212> ADN  
<213> *Bos taurus*

10 <220>  
<221> CDS  
<222> (82)..(2208)  
<223>

<400> 15

ES 2 570 731 T3

cgcgctctcgc ccggtccaacc gattgactcg ccgctattgt ccttccctccc 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	

ES 2 570 731 T3

gat	tat	cag	gaa	cga	atg	aac	aaa	ggg	gaa	agg	ctt	aat	caa	gat	cag	351
Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	
75					80					85					90	
ctg	gat	gcc	gtg	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aac	ttg	gag	ttt	399
Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	
				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

ES 2 570 731 T3

Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala	
335 340 345	
caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca	1167
Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala	
350 355 360	
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt	1215
Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe	
365 370 375	
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat	1263
Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn	
380 385 390	
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat	1311
Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His	
395 400 405 410	
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa	1359
Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu	
415 420 425	
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca	1407
Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala	
430 435 440	
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa	1455
Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln	
445 450 455	
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac	1503
Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp	
460 465 470	
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg	1551
Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val	
475 480 485 490	
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta	1599
Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val	
495 500 505	
aat gca gct cca ttc caa 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 gcc act	1791
Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr	
555 560 565 570	
tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag	1839
Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln	
575 580 585	
cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat	1887
Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr	



ES 2 570 731 T3

590	595	600	
tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly 605 610 615			1935
ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr 620 625 630			1983
gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr 635 640 645 650			2031
aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg 655 660 665			2079
gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro 670 675 680			2127
cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly 685 690 695			2175
atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705			2228
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc			2288
tatttgttct ccotttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca			2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca			2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc			2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc			2528
ttggataaag caagactgac tctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccctagagtc			2588
atcagtggt aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga			2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac			2708
atttagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tggtgccagc			2768
cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg			2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt			2888
tgattggcac ttttogaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc			2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga			3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc			3068
cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat			3128
aatcataaca ctcttggtta catgttttcc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag			3188
acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat			3248
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aatgacagt cagtagtttc acttctgatg			3308

ES 2 570 731 T3

gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 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	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	

10

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser

ES 2 570 731 T3

465 470 475 480

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Val Asn  
705

5 <210> 17  
<211> 3150  
<212> ADN  
<213> *Equus caballus*

10 <220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1917)  
<223>

<400> 17

ES 2 570 731 T3

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 oct 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
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 gtt gag cgt gtt 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 oct 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 gtt 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	

ES 2 570 731 T3

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 gtt	1008
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val	
325 330 335	
tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt	1056
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
340 345 350	
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt	1104
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
355 360 365	
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca	1152
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr	
370 375 380	
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc	1200
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile	
385 390 395 400	
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct	1248
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala	
405 410 415	
tot cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc	1296
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser	
420 425 430	
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg	1344
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
435 440 445	
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta	1392
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu	
450 455 460	
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt	1440
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser	
465 470 475 480	
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag	1488

ES 2 570 731 T3

Pro	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Pro	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln		
				485					490					495			
acg	gtg	ggt	ggt	act	tac	cat	gct	tcc	caa	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg		1536
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Ala	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val		
			500					505					510				
acc	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	ggg	ttt	cca	cgt		1584
Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg		
		515					520					525					
agc	agt	cag	ccc	tat	tac	aac	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc		1632
Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser		
	530					535					540						
cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga		1680
Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly		
545					550			555							560		
ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	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	cgg	gac	tac	tct		1776
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser		
			580					585					590				
ggc	tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg		1824
Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly		
		595					600					605					
cag	agt	gga	ccc	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga		1872
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg		
	610					615					620						
ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa			1917
Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn				
625					630					635							
tctgattcac	aggattatct	ttaatcgcca	aaacacactg	gccagtgtac	cataatatgt												1977
taccagaaga	gttattatct	atttggtctc	cctttcagga	aacttattgt	aaagggactg												2037
ttttcatccc	ataaagacag	gactacagtt	gtcagcttta	tattacctgg	atatggaagg												2097
aaactatfff	tactctgcat	gttctgtcct	aagcgtcctc	ttgagccttg	cacatgatac												2157
tcagattcct	ttcccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttatgggg	tgataatac												2217
tccatagtta	tttgaagtgg	cttggaaaaa	gcaagattga	cttttgacat	tgataaaaat												2277
ctacaaatca	gcocctagagt	ttcatggtca	ttcacaaaac	taaaatattt	ccottgaaag												2337
gaagatggaa	ggactggagt	gtggtttggc	agaacaactg	catttcacag	cttttcctat												2397
taaattggag	cactgaatgt	taaatgcata	ccaaattatg	catgggccct	taatcacaca												2457
tacatggcta	ccagctttga	cacagcacta	ttcatcctct	ggccaaacga	ctgtgggtta												2517
aaacacgtgt	aaattgcttt	ttacagctg	atactgtaaa	agacaaagct	aaaatgcaaa												2577
attaggcttt	cattggcact	tttcgaaaaa	tatgcaacaa	atttgggatg	taatctggat												2637
ggccacttct	gtacttaatg	tgaagtattt	agataccttt	ttgaacactt	aacagtttct												2697



ES 2 570 731 T3

tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatattcatt ccttatgaca tacattgtct 2757  
 gttgctaate cttggatcct gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa 2817  
 tctctcatgg ataaacctaa cactcttctgt cacatgtttt tcttgcagcc tgaaggtttt 2877  
 taaaaggaaa agatatcaaa tgcttgcctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937  
 aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997  
 ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagtt gtatcttgaa 3057  
 aactggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117  
 catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

<210> 18  
 <211> 638  
 <212> PRT  
 <213> *Equus caballus*  
 <400> 18

5

ES 2 570 731 T3

Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu  
1 5 10 15

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val  
20 25 30

Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala  
35 40 45

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

Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu  
65 70 75 80

Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr  
85 90 95

Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu  
100 105 110

Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp  
115 120 125

Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu  
130 135 140

Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr  
145 150 155 160

Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe

ES 2 570 731 T3

				165						170							175
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala		
			180					185						190			
Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu		
		195					200						205				
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr		
	210					215					220						
Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Ala	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu		
225					230					235					240		
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu		
				245					250						255		
Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser		
			260					265						270			
Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val		
		275					280							285			
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp		
	290					295					300						
Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser		
305					310					315					320		
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val		
				325					330						335		
Cys	Pro	Pro	Val	His	Ala	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val		
			340					345						350			
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser		
		355					360						365				
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr		
	370					375					380						
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Thr	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile		
385					390					395					400		
Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala		
				405					410						415		
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser		
			420					425						430			

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

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

10

<400> 19

ES 2 570 731 T3

gctgggtggc taagtcctc ccgcgcggc tcttgtccca ctaggagcag ctccagagccg 60  
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120  
ccacccttgc cccctcggc tgcccactoc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178  
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226  
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly  
1 5 10 15  
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274  
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala  
20 25 30  
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322  
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln  
35 40 45  
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt ccg 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 Lys Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys  
85 90 95  
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg 514  
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg  
100 105 110  
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca 562  
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr  
115 120 125  
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta 610  
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu  
130 135 140  
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat 658  
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp  
145 150 155 160  
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg 706  
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu  
165 170 175  
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat 754  
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp  
180 185 190  
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc 802  
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala  
195 200 205  
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt 850  
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys  
210 215 220  
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag 898  
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln  
225 230 235 240

ES 2 570 731 T3

tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 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	

ES 2 570 731 T3

aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln 500 505 510	1714
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn 515 520 525	1762
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540	1810
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 cgg 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
ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg	2642

ES 2 570 731 T3

caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt 2702  
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta 2762  
gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca cgcacagatt aaaagcatac 2822  
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882  
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag 2942  
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002  
atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062  
ttagatacct ttggaacact taacagtttc totgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122  
ctgtttgtca ttccctacca taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat 3182  
tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242  
cttttggta catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaag 3302  
cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362  
ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422  
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482  
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttcc 3542  
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcccttcctc 3602  
aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcotta ggtgcataga gagtagacag 3662  
tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta 3722  
gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782  
tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttatctctg 3842  
tacagaaatt aaattttact ttttagcctt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902  
gtatcagcta ctcaaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962  
gtttttagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022  
gggtgggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagttcttg 4082  
acttttctca tgtgtggtta tggatcatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142  
aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202  
cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262  
aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322  
ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382  
cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtgta aaagttgttt gtagtttgac 4442  
ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502  
accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562



ES 2 570 731 T3

actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtcttttgt actcagtatc 4622  
 ttctataata tgcaaagct tgtctagagg cagaagacct tttgttttgt caagtgtgta 4682  
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742  
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac caogtgtata atgccccccc 4802  
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862  
 ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922  
 tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982  
 ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042  
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102  
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac 5162  
 ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa cottaagctc 5222  
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282  
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342  
 acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402  
 caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462  
 agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522  
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582  
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta 5642  
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac tcttttagcga gacaacctga 5702  
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762  
 tggtgaaaaa attaccocctc aagacactgg agtgaoccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822  
 tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882  
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag 5942  
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002  
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaaagc 6062  
 tattgaagg tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122  
 tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

<210> 20  
 <211> 707  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 20

5

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala  
 20 25 30  
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln  
 35 40 45  
 Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg  
 50 55 60  
 Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met  
 65 70 75 80  
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys  
 85 90 95  
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg  
 100 105 110  
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr  
 115 120 125  
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu  
 130 135 140  
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu  
 165 170 175  
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp  
 180 185 190  
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala  
 195 200 205  
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys  
 210 215 220  
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln  
 225 230 235 240  
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu  
 245 250 255  
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu  
 260 265 270

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn

ES 2 570 731 T3

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		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
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (139)..(2262)
- <223>
- <400> 21

ES 2 570 731 T3

```
cccaccgccc gcgcccgtag ccgcccgcgc gcccccgcgc tgcgcgtttt gtcaccgccc 60
tctcccgcgc cgtctctga cttgctgggc ttgtcctccc ctcccgtttt tttctctccc 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
```

ES 2 570 731 T3

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  
 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

ES 2 570 731 T3

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 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		
540					545					550					555		
caa	aca	gag	ott	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		
					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	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												
ttaatgcca	aaaacacact	ggccagtgta	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc											2342	
tattgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca											2402	
ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag	gaaactatth	ttattctgca											2462	
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata	caatactcag	attcctcacc											2522	
cttgcttagg	agtaaaacat	tatatactta	tggggtgata	atatctccat	agttagttga											2582	
agtggcttg	aaaaaaaaatg	caagattgaa	tttttgacct	tggataaaat	ctacaatcag											2642	
ccctagaact	attcagtggt	aattgacaaa	gttaaagcat	tttctttgaa	aggaagatgg											2702	
aaggagtgga	gtgtggttta	gcaaaaactgc	atttcatagc	tttccatta	aattggagca											2762	
ccgacagatt	aaaagcatac	caaattatgc	atgggtcctt	actcacacaa	gtgaggctgg											2822	

ES 2 570 731 T3

ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacaca 2882  
 tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942  
 ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg 3002  
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062  
 gacttacatg gggattggc ctgtttgca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122  
 atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgeta 3182  
 atggatggat aatcataaca cttttggc caatggttct cctgcagcct gaaagttctt 3242  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
 gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362  
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaactctgtt 3422  
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa occatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482  
 ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgtt 3542  
 ttgaattctc tccttctctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602  
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatagttt 3662  
 ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
 ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccaactggta acacaaaggc 3782  
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842  
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902  
 gacaactgga gtttttctg gttttgtgac ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
 ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa 4022  
 ataaataaaa taagtctctg acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082  
 gttatctgtt tacttttggc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142  
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgtt attttattgg gatggataaa 4202  
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262  
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agttaggggc agaagggtga 4382  
 aaagtgttt gtatgttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442  
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatcgaag 4502  
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562  
 agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622  
 tttgtttggc caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggctc tacatgtctc 4682  
 ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742  
 cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802

ES 2 570 731 T3

gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862  
 ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922  
 aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982  
 caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042  
 aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102  
 tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162  
 ttcatttcaa cottaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222  
 gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282  
 tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342  
 gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gaggttgata caccctaagg aaaactcctt 5402  
 aagtgctcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462  
 gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522  
 catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatcctgat gtacttaaaa 5582  
 cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtcttaa ttcctctaa atactatctc 5642  
 tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702  
 ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762  
 gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt 5822  
 cggtatgata tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882  
 agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942  
 agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttctcca tgtttagttt 6002  
 ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt tttttttgg 6062  
 ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

<210> 22  
 <211> 707  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 22

5

ES 2 570 731 T3

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

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

ES 2 570 731 T3

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

5 <210> 23  
 <211> 6114  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (139)..(2235)  
 <223>

<400> 23

ES 2 570 731 T3

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgectgcc gcccgccgc tgcgcgttt gteccgcgc 60
tetecccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttc ctcccgttt ttcctctcc 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

```



ES 2 570 731 T3

30					35					40						
acc	ggc	gcc	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc	315
Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	
	45					50					55					
gac	aag	aaa	ctt	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggt	aaa	ctt	gat	gat	363
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	
60					65					70				75		
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg	411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	
				80					85					90		
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca	459
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	
			95					100					105			
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa	507
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	
		110					115					120				
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	
	125					130					135					
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	
140					145					150				155		
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	
				160					165					170		
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	699
Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	
			175					180					185			
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	747
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	
		190					195					200				
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tggt	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					

ES 2 570 731 T3

gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca	1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr	
300 305 310 315	
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala	
320 325 330	
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag	1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln	
335 340 345	
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa	1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln	
350 355 360	
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta	1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val	
365 370 375	
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg	1323
Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu	
380 385 390 395	
gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa	1371
Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln	
400 405 410	
gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca	1419
Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr	
415 420 425	
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct	1467
Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala	
430 435 440	
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca	1515
Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr	
445 450 455	
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct	1563
Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala	
460 465 470 475	
gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac	1611
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His	
480 485 490	
agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg	1659
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr	
495 500 505	
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg	1707
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr	
510 515 520	
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc	1755
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser	
525 530 535	
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg	1803
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu	
540 545 550 555	

ES 2 570 731 T3

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

ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggca catgttttct 3195  
 cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255  
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315  
 aatgacagc cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375  
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435  
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495  
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555  
 agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag 3615  
 cagtgactta gccatagtgt ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675  
 gogtgctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
 ccacttggtg acacaaagge taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795  
 tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
 ttctcagata ttcacatta gacaactgga gtttttctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa 3975  
 gcttcaatgt ttattttaaa ataataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035  
 tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095  
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155  
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215  
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275  
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335  
 agttagggc agaaggtgta aaagttgtt gtagtgtgac ttgtttattt ttttaagttgc 4395  
 ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455  
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515  
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575  
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635  
 ctgatggctc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695  
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagc tagcatgcca 4755  
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg 4815  
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875  
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935  
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995  
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055

ES 2 570 731 T3

atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaa at tttcatctac ttaaggaa at agggattgt 5115  
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatcogac 5175  
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235  
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295  
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355  
 cacoctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415  
 tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475  
 gaagcttgag cagtttctctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535  
 tatcctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtotta 5595  
 tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655  
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc 5715  
 aagacactgg agtgacocca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 5775  
 tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835  
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattoc 5895  
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955  
 ttttctcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015  
 tgtgtattgt tttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075  
 ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

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

5

<400> 24

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys

ES 2 570 731 T3

				85						90				95			
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg		
			100					105					110				
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr		
		115					120					125					
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu		
	130					135					140						
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp		
145					150					155					160		
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu		
				165					170						175		
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp		
			180					185					190				
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala		
		195					200					205					
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys		
	210					215					220						
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln		
225					230					235					240		
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245					250					255			
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275					280					285					
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
	290					295					300						
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305					310					315					320		
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330						335		
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345					350				

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 570 731 T3

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*

5

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

10

<400> 25

ES 2 570 731 T3

gctggctggc taagtcctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctgagagccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
ccaccocttgc cccoctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctcogcg cgcgcacg	178
atg occ tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	

ES 2 570 731 T3

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
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			

ES 2 570 731 T3

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	
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	gcottggaag								2297
Ile	Leu	Trp	Trp													
690																
aactgttcat	agtcogcatg	taggttacat	gttaggaata	catttatctt	ttccagactt											2357
gttgctaaag	attaaatgaa	atgctctggt	tctaaaattt	catcttgaat	ccaaatttta											2417
atTTTTgaat	gactttcct	gctgttctct	tcaaaatcag	aacattttct	ctgcctcaga											2477
aaagcgtttt	tccaactgga	aatttatttt	tcaggtctta	aaacctgcta	aatgttttta											2537
ggaagtacct	actgaaactt	tttgtaagac	atTTTTggaa	cgagcttgaa	catttatata											2597
aatttattac	cctctttgat	ttttgaaaca	tgcatattat	atntaggtctg	agaagccctt											2657
caaatggcca	gataagccac	agtttttagct	agagaacccat	ttagaattga	cataactaat											2717
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	agaaagtaact	ttaaagcaaa	aggttaatgg	gtcatctggg	aaaaaactg											3137
aagtatcaaa	ggtatttgca	tgtgaatgtg	ggttatgttc	ttctatccca	ccttgtagca											3197
tattctatga	aagttgagtt	aaatgatagc	taaaatatct	gtttcaacag	catgtaaaaa											3257
gttatttttaa	ctgttacaag	tcattataca	atTTTTgaatg	ttctgtagtt	totTTTTaac											3317
agtttaggta	caaaggtctg	ttttcattct	ggtgcttttt	attaattttg	atagtatgat											3377
gtcacttctt	attgaaatgt	aagctagcgt	gtaccttaga	atgtgagctc	catgagagca											3437
ggtaccttgt	ttgtcttcac	tgctgtatct	attcccaacg	cctcatgaca	gtgcctggca											3497
catagtaggc	actcaataaa	tacttgttga	atgaatgaaa	aaaaaaaaaa	a											3548

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

5

<400> 26

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln

ES 2 570 731 T3

225					230						235					240
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	
				245					250					255		
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	
			260					265					270			
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	
		275					280					285				
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	
	290					295					300					
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	
305					310					315					320	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	
				325					330					335		
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	
			340					345					350			
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	
		355					360					365				
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	
	370					375					380					
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	
385					390					395					400	
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	
				405					410					415		
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	
			420					425					430			
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	
		435					440					445				
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	
	450					455					460					
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	
465					470					475					480	
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	
				485					490					495		



ES 2 570 731 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 Asn  
 675 680 685

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

5

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

10

<400> 27

ES 2 570 731 T3

cccaccgcgc gcgocgtag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgttt gtcccgcgc	60
tctcccgcgc cgtctctga cttgctggc ttgtcctcc ccccgcgttt tttctctcc	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 ccg 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

ES 2 570 731 T3

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	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca		1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala		
	285					290					295						
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca		1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr		
300					305					310					315		
gtt	gaa	aca	ggt	gag	ggt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct		1131
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala		
				320					325					330			
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag		1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln		
			335					340					345				
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa		1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln		
		350					355					360					
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa		1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu		
	365					370					375						
aat	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct		1323
Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro		
380					385					390					395		
acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	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	oct	gta	caa	cca	gaa	gcc		1419
Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala		
			415					420					425				
aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	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		

ES 2 570 731 T3

	495		500		505															
	gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca																			1707
	Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro																			
	510						515					520								
	gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac																			1755
	Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr																			
	525						530					535								
	cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa																			1803
	Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu																			
	540						545					550								555
	caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac																			1851
	Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr																			
							560													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																			
																				585
	575						580													
	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																			
																				600
	590						595													
	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																			
																				615
	605						610													
	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																			
																				635
	620						625													630
	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																			
																				650
	640						645													
	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																			
																				665
	655						660													
	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																			
																				680
	670						675													
	gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tctagctcc tatgtggagc																			2237
	Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp																			
																				690
	685						690													
	ttctgttctg gcottggaag aactgttcat agtcogcatg taggttacat gttaggaata																			2297
	catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt																			2357
	catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtot tcaaaatcag																			2417
	aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatattt tcaggtctta																			2477
	aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa																			2537
	cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat																			2597
	attaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacct																			2657
	ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa																			2717

ES 2 570 731 T3

ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tottaggacc ttgatgtcat 2777  
 taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa 2837  
 aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg 2897  
 taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca 2957  
 gtttttgct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017  
 aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077  
 gtcactctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc 3137  
 ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct 3197  
 gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257  
 ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctg ttttcattct ggtgcttttt 3317  
 attaatttg atagtatgat gtcacttct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377  
 atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgetgtatct attcccaacg 3437  
 cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497  
 aaaaaaaaa a 3508

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

5

<400> 28

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

10

ES 2 570 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 570 731 T3

370                              375                              380  
 Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp  
 385                              390                              395                              400  
 Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala  
 405                              410                              415  
 Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu  
 420                              425                              430  
 Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln  
 435                              440                              445  
 Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln  
 450                              455                              460  
 Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser  
 465                              470                              475                              480  
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser  
 485                              490                              495  
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln  
 500                              505                              510  
 Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn  
 515                              520                              525  
 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn  
 530                              535                              540  
 Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln  
 545                              550                              555                              560  
 Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp  
 565                              570                              575  
 Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn  
 580                              585                              590  
 Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val  
 595                              600                              605  
 Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg  
 610                              615                              620  
 Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser  
 625                              630                              635                              640

ES 2 570 731 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 Asn  
 675 680 685

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

5

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

10

<400> 29

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg 48  
 Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala  
 1 5 10 15

ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg 96  
 Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro  
 20 25 30

cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag 144  
 Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys  
 35 40 45

cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa 192  
 Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys  
 50 55 60

aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt 240  
 Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg  
 65 70 75 80

cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca 288  
 Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr  
 85 90 95

aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg 336  
 Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu  
 100 105 110

agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag 384  
 Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln  
 115 120 125

ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag 432  
 Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu  
 130 135 140

15



ES 2 570 731 T3

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 oca	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 oca 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 oca tat aac ttc atg cag gac	1104
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

ES 2 570 731 T3

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	ggt	ccc	ttg	ggt	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	ggt	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	ggt	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	ggt	cct	cct	ggt	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	ggt	ggt	act	tac	cat	ggt	tct	ccg	gac	cag	acc	cat	caa	gtg	1728	
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Thr	His	Gln	Val		
				565					570					575			
gca	gga	aac	cac	cag	caa	cct	ccc	cag	cag	aat	act	gga	ttt	cca	cgc	1776	
Ala	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg		
			580					585					590				
aac	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgg	gga	gtg	tct	cgt	ggt	gga	tca	1824	
Asn	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser		
		595					600					605					
cgt	ggg	act	cgt	gga	ttg	atg	aat	ggt	tac	agg	gga	cct	gca	aat	gga	1872	
Arg	Gly	Thr	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly		
	610					615					620						
ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggc	tac	cgt	cct	tca	ttt	tcc	aac	act	ccg	1920	
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro		
625					630					635					640		
aac	agt	ggt	tac	acg	cag	ccc	caa	ttt	aat	gct	cct	cga	gat	tat	tca	1968	
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Pro	Gln	Phe	Asn	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser		
				645					650					655			
aac	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aac	ttc	aaa	cgt	ggt	tct	gga	2016	
Asn	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly		

ES 2 570 731 T3

	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*  
 <400> 30

5

ES 2 570 731 T3

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 Pro  
20 25 30

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

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

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

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

Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu  
100 105 110

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln  
115 120 125

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

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp  
145 150 155 160

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

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met  
180 185 190

ES 2 570 731 T3

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp  
 195 200 205

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys  
 210 215 220

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

Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala  
 245 250 255

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

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

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

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu  
 305 310 315 320

Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr  
 325 330 335

Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val  
 340 345 350

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp  
 355 360 365

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

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

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

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

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr  
 435 440 445

ES 2 570 731 T3

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  
 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

# ES 2 570 731 T3

5 <210> 31  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador T3  
  
10 <400> 31  
aattaaccct cactaaaggg 20  
  
<210> 32  
<211> 19  
15 <212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador T7  
20 <400> 32  
taatacgact cactatagg 19  
  
<210> 33  
<211> 18  
25 <212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
30 <223> cebador  
  
<400> 33  
aaggttgaa tggagtgc 18  
35 <210> 34  
<211> 18  
<212> ADN  
<213> Artificial  
  
40 <220>  
<223> cebador  
  
<400> 34  
45 tgctccttt caccactg 18  
  
<210> 35  
<211> 18  
<212> ADN  
50 <213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador de GAPDH  
  
<400> 35  
55 gggctgcttt taactctg 18  
  
<210> 36  
<211> 18  
<212> ADN  
60 <213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador de GAPDH  
  
65 <400> 36  
ccaggaaatg agcttgac 18

ES 2 570 731 T3

5 <210> 37  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador  
  
10 <400> 37  
catatggcat taagtcaaga tattcag 27  
  
<210> 38  
<211> 23  
15 <212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador  
20 <400> 38  
ggtaccttgg cggcatccct ctg 23  
  
<210> 39  
25 <211> 21  
<212> ADN  
<213> Artificial  
  
<220>  
30 <223> cebador  
  
<400> 39  
catatgccgt cggccaccag c 21  
35 <210> 40  
<211> 22  
<212> ADN  
<213> Artificial  
  
40 <220>  
<223> cebador  
  
<400> 40  
45 ggtaccattc acttgctgag tg 22  
  
<210> 41  
<211> 23  
<212> ADN  
50 <213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador  
  
<400> 41  
55 gagctcatgc cctcgccac cag 23  
  
<210> 42  
<211> 23  
<212> ADN  
60 <213> Artificial  
  
<220>  
<223> cebador  
  
65 <400> 42  
ctcgagttaa ttacttgct gag 23



ES 2 570 731 T3

<210> 43  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 43

Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln  
 1 5 10

10

<210> 44  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 44

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

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu His Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr  
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro  
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr  
 145

20

<210> 45  
 <211> 132  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 570 731 T3

<400> 45

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

5 <210> 46  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 46

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro  
 1 5 10 15  
 Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg  
 20 25 30  
 Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln

ES 2 570 731 T3

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> 47  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 47

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

10  
 15 <210> 48  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 48

ES 2 570 731 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

<210> 49  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 49

Asp Ile Leu Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn  
 1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile  
 20 25 30

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys  
 35 40 45

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu  
 50 55 60

Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp  
 65 70 75 80

Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 85 90 95

Val Ser Ser Lys  
 100

10

<210> 50

ES 2 570 731 T3

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

5 <400> 50

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

10 <210> 51  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 51

ES 2 570 731 T3

Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln  
 20 25 30

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile  
 35 40 45

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys  
 50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu  
 65 70 75 80

Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly  
 85 90 95

Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser Asn  
 115

<210> 52  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 52

ES 2 570 731 T3

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

5

<210> 53  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 53

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

10

<210> 54

ES 2 570 731 T3

<211> 104  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 54

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

10 <210> 55  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 55

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



ES 2 570 731 T3

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> 56  
<211> 94  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 56

Ser Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
1 5 10 15

Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu  
20 25 30

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe  
35 40 45

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

Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp  
65 70 75 80

10  
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln  
85 90

15  
<210> 57  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 57

ES 2 570 731 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

<210> 58  
<211> 102  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

5

<400> 58

Arg Leu Pro Phe Tyr Ser Leu Glu Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg  
1 5 10 15

Ala Ser Lys Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn  
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser  
35 40 45

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

Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala  
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val  
85 90 95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn  
100

10

<210> 59  
<211> 101

ES 2 570 731 T3

<212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 59

5

```

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
  
```

<210> 60  
 <211> 99  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 60

ES 2 570 731 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

<210> 61  
 <211> 58  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 61

Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly  
 1 5 10 15

Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln  
 20 25 30

Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser  
 35 40 45

Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg  
 50 55

10

<210> 62  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 62

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

20

<210> 63  
 <211> 11  
 <212> PRT

ES 2 570 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 63

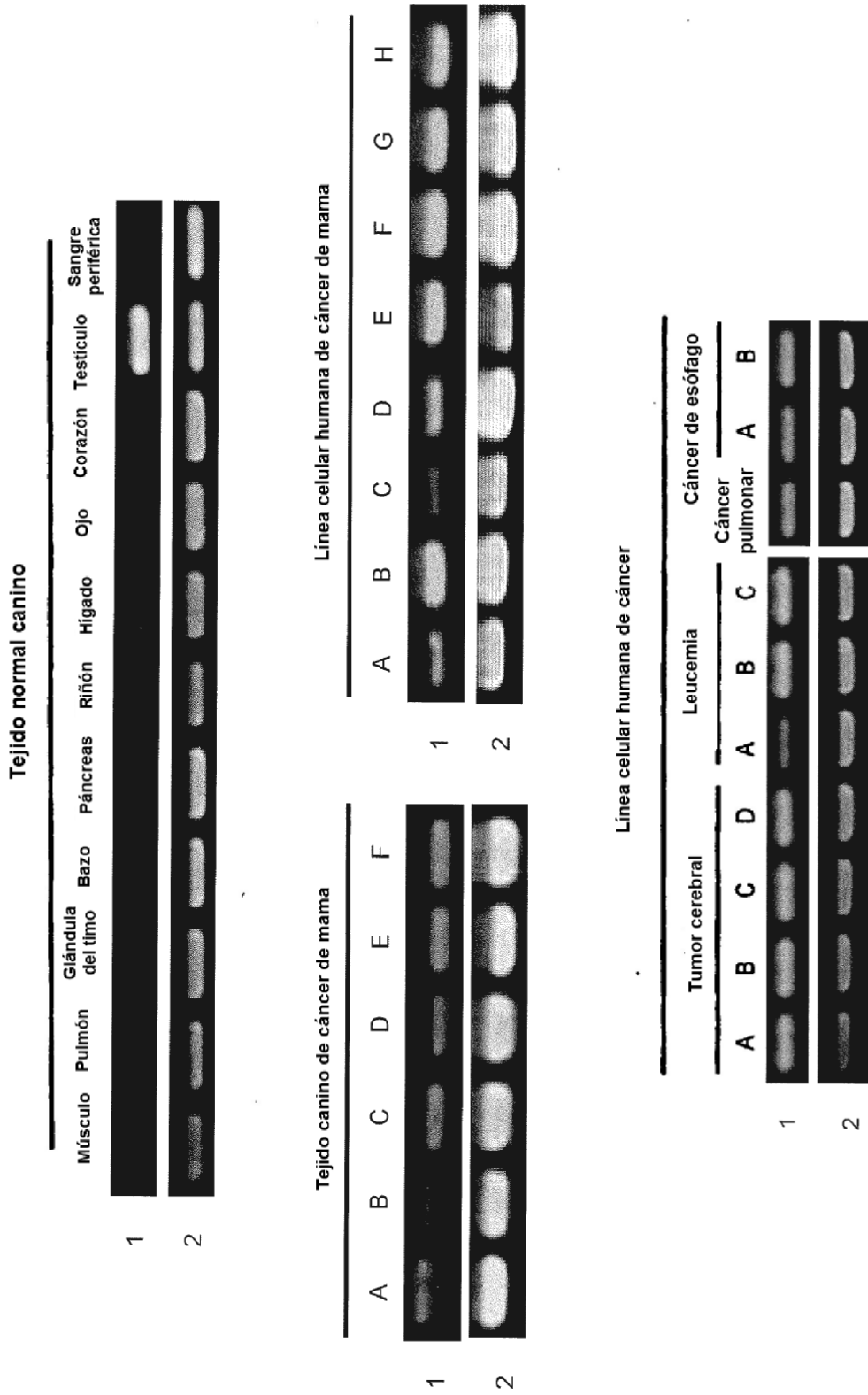
5

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

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para detectar un cáncer, que comprende medir la expresión de un polipéptido que tiene una reactividad de unión mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2 - 30 con numeración par en la lista de secuencias, sobre la superficie de una célula cancerosa en una muestra separada de un organismo vivo.
- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido que hay que medir es una proteína CAPRIN-1 que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2 - 30 con numeración par o un polipéptido que tiene un 85 % o más de identidad de secuencia con la proteína CAPRIN-1.
- 15 3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el organismo vivo es un ser humano, un perro o un gato.
- 20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el organismo vivo es un perro y el polipéptido que hay que medir tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO 6, 8, 10, 12 o 14.
- 5 5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el organismo vivo es un ser humano y el polipéptido que hay que medir tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO 2 o 4.
- 20 6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente detectar la malignidad de un cáncer basándose en el hecho de que la malignidad del cáncer es elevada cuando el nivel de expresión del polipéptido es mayor que el de un control.
- 25 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente detectar la progresión del cáncer basándose en el indicador de que la extensión del cáncer es avanzada cuando el nivel de expresión del polipéptido es mayor que el de un control.

Fig. 1



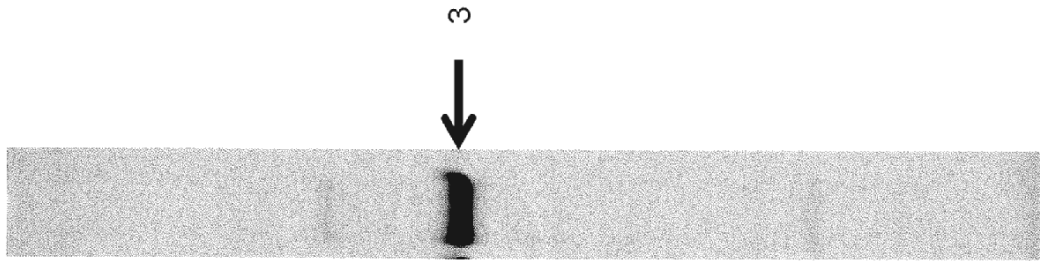


Fig. 2



