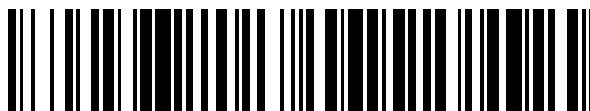


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 430**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09794512 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2305300**

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

30 Prioridad:

10.07.2008 JP 2008180057
31.03.2009 JP 2009087379

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

28.06.2016

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;
SAITO, TAKANORI;
IDO, TAKAYOSHI y
SHIMIZU, MASAKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 575 430 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un uso farmacéutico novedoso de un anticuerpo contra CD 179b, como agente para terapia y/o profilaxis del cáncer.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los cánceres son la causa más común de muerte entre todas las causas de muerte, y las terapias realizadas actualmente para los mismos son principalmente tratamiento quirúrgico en combinación con radioterapia y quimioterapia. A pesar de los desarrollos de nuevos métodos quirúrgicos y el descubrimiento de nuevos agentes antineoplásicos en los últimos años, los resultados de tratamiento de los cánceres no se mejoran mucho actualmente excepto para algunos cánceres. En los últimos años, en virtud del desarrollo en biología molecular e inmunología del cáncer, se identificaron antígenos cancerosos reconocidos por anticuerpos y células T citotóxicas que son específicamente reactivas con los cánceres, así como los genes que codifican los antígenos cancerosos, y han surgido expectativas para métodos terapéuticos que abordan específicamente los antígenos cancerosos (documento no de patente 1).

En un método terapéutico para el cáncer, para reducir los efectos secundarios, se desea que el péptido, polipéptido o proteína reconocido como antígeno exista apenas en células normales y exista específicamente en células cancerosas. En 1991, Boon *et al.* en Ludwig Institute in Belgium aislaron un antígeno de melanoma humano MAGE 1 reconocido por células T CD8 positivas mediante un método de clonación de expresión de ADNc usando una línea celular de cáncer autólogo y células T reactivas al cáncer (documento no de patente 2). Después de ello, se presentó (documento no de patente 3; documento de patente 1) el método SEREX (identificaciones serológicas de antígenos por clonación de expresión recombinante), donde antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos producidos en el organismo vivo de un paciente con cáncer en respuesta al cáncer del propio paciente se identifican por aplicación de un método de clonación de expresión génica, y se han aislado varios antígenos cancerosos que se expresan apenas en células normales mientras se expresan específicamente en células cancerosas por este método (documentos no de patente 4 a 9). Además, usando parte de los mismos como dianas, se han realizado ensayos clínicos para terapias celulares usando inmunocitos específicamente reactivos con los antígenos cancerosos, e inmunoterapias específicas de cáncer tales como las que usan vacunas que contienen los antígenos cancerosos.

Por otro lado, en los últimos años, diversos fármacos de anticuerpo para terapia del cáncer han llegado a ser notorios en el mundo, que son fármacos que abordan proteínas antigénicas en células cancerosas. Como pueden obtenerse ciertos niveles de efectos farmacológicos con dichos fármacos de anticuerpo como agentes terapéuticos específicos para el cáncer, están obteniendo atención, pero la mayoría de las proteínas antigénicas a abordar son aquellas también expresadas en células normales, de modo que, como resultado de la administración del anticuerpo, no solamente las células cancerosas, sino también las células normales que expresan el antígeno se dañan, provocando la aparición de efectos secundarios, que ha sido problemática. Por tanto, se espera que la identificación de antígenos cancerosos expresados específicamente en las superficies de células cancerosas y el empleo de anticuerpos que abordan estos como fármacos permitirá a la terapia con fármacos de anticuerpo con menos efectos secundarios.

CD179b es conocido por ser parte de una cadena ligera sustituta de inmunoglobulina y se expresa en las superficies de membrana de células precursoras de células B (células pre-B y células pro-B). Desaparece tras la diferenciación de las células B y no se expresa en células B maduras. Sin embargo, CD 179b se sabe que se expresa en células de leucemia (leucemia de células pre-B) producidas por cancerización de células pre-B (documentos no de patente 10 y 11). Además, se sabe que CD 179b se expresa también en células de linfoma (linfoma de células pre-B) producidas por cancerización de células pre-B, y se pueden usar como marcador de diagnóstico para linfoma de células pre-B (documento no de patente 12). Sin embargo, no se ha presentado su expresión específica para células de leucemia diferentes de células de leucemia de células pre-B, linfomas diferentes al linfoma de células pre-B, células de cáncer de mama y similares. Además, no ha existido informe que sugiera qué anticuerpos contra CD 179b sean útiles para terapia y/o profilaxis del cáncer.

Documentos de la técnica anterior

60 Documento de patente

Documento de patente 1: US 5698396 B

Documentos no de patente

65

Documento no de patente 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Cancer and Chemotherapy", 1997, Vol. 24, pág. 551-519

- Documento no de patente 2: Bruggen P. et al., Science, 254:1643-1647 (1991)
 Documento no de patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:11810-11813 (1995)
 Documento no de patente 4: Int. J. Cancer, 72:965-971 (1997)
 Documento no de patente 5: Cancer Res., 58:1034-1041 (1998)
 5 Documento no de patente 6: Int. J. Cancer, 29:652-658 (1998)
 Documento no de patente 7: Int. J. Oncol., 14:703-708 (1999)
 Documento no de patente 8: Cancer Res., 56:4766-4772 (1996)
 Documento no de patente 9: Hum. Mol. Genet 6:33-39 (1997)
 Documento no de patente 10: Adv. Immunol., 63:1-41 (1996)
 10 Documento no de patente 11: Blood, 92:4317-4324 (1998)
 Documento no de patente 12: Modern Pathology, 17:423-429 (2004)

Descripción de la invención

15 Problemas a resolver por la invención

La presente invención tiene como objetivo identificar proteínas antigénicas cancerosas expresadas específicamente sobre las superficies de células cancerosas y proporcionar usos de anticuerpos que las abordan como agentes para terapia y/o profilaxis del cáncer.

20 Medio para resolver los problemas

Los presentes inventores estudiaron intensivamente para obtener, mediante el método SEREX usando suero de un perro paciente de cual se preparó una biblioteca de ADNc derivada de tejido de cáncer de mama canino, ADNc que codifica una proteína que se une a anticuerpos existentes en el suero derivado del organismo vivo que alberga cáncer y, basándose en un homólogo de gen humano al gen obtenido, se preparó el CD 179b humano que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3. Además, los presentes inventores descubrieron que CD 179b se expresa apenas en tejidos normales, pero se expresa específicamente en células de cáncer de mama, leucemia y linfoma. Además, los presentes inventores descubrieron que anticuerpos contra dicho CD 179b dañan las células cancerosas que expresa CD 179b, completando de ese modo la presente invención.

La invención proporciona anticuerpos, anticuerpos para su uso, composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos y ADN que codifica anticuerpos, todos como se define en las reivindicaciones.

35 La presente invención proporciona un anticuerpo, para su uso en un método de terapia y/o profilaxis del cáncer, teniendo el anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD 179b que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3 donde el anticuerpo es capaz de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CD 179.

40 En su modo, el cáncer anterior es un cáncer que expresa el gen de CD 179b.

En otro modo, el cáncer anterior es leucemia o linfoma.

45 En otro modo, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.

En otro modo, el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla o anticuerpo biespecífico.

50 En otro modo, el anticuerpo anterior es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108, teniendo el anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD 179b.

55 En otro modo, el anticuerpo anterior es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109, teniendo el anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD 179b.

60 La presente invención proporciona adicionalmente los siguientes anticuerpos.

(i) Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108, teniendo el anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD 179b, donde el anticuerpo es capaz de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras y citotoxicidad dependiente del

complemento (CDC) contra células que expresan CD 179.

(ii) El anticuerpo de (i) que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109

5 (iv) Los anticuerpos de los anteriores (i) y (ii), cada uno de los cuales es un anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla o anticuerpo biespecífico.

La presente invención proporciona adicionalmente los siguientes ADN.

(v) Un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105, o un ADN que codifica el polipéptido.

10 (vi) Un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109, o un ADN que codifica el polipéptido.

(vii) Un ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 110.

(viii) Un ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 111.

15 También se describen: (ix) Un polipéptido de la región determinante de complementariedad (CDR) de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102, o un ADN que codifica el polipéptido.

(x) Un polipéptido de la región determinante de complementariedad (CDR) de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108, o un ADN que codifica el polipéptido.

20 **Efecto de la invención**

El anticuerpo contra CD 179b, que se usa en la presente invención daña las células cancerosas. Por lo tanto, el anticuerpo contra CD 179b es útil para terapia y/o profilaxis del cáncer.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un diagrama que muestra los patrones de expresión del gen que codifica la proteína CD 179b en tejidos normales y líneas de células tumorales. El número de referencia 1 representa el patrón de expresión del gen que codifica la proteína CD 179b; y el número de referencia 2 representa el patrón de expresión del gen GAPDH.

30 La Fig. 2 es un diagrama que muestra un efecto antitumoral de un anticuerpo contra CD 179b (anticuerpo monoclonal anti-CD 179b n.º 8) en ratones desnudos en los cuales se trasplantó una línea de células cancerosas humanas Namalwa que expresa CD 179b. El número de referencia 3 representa el tamaño del tumor en ratones en que se administró el anticuerpo monoclonal anti-CD 179b n.º 8; y el número de referencia 4 representa el tamaño del tumor en ratones en que se administró PBS(-).

Mejor modo para realizar la invención

40 La secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3 en la LISTA DE SECUENCIAS descrita en la presente invención es la secuencia de aminoácidos de CD 179b aislado, por el método SEREX usando suero de un perro paciente a partir del cual se preparó una biblioteca de ADNc derivada de tejido canceroso de glándula mamaria canina, como factor homólogo humano (homólogo) de un polipéptido que se une a anticuerpos que existen específicamente en el suero derivado del perro que alberga cáncer (véase el Ejemplo 1). El anticuerpo contra CD 45 179b usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo siempre que el anticuerpo pueda ejercer una actividad antitumoral y sea capaz de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CD 179, y ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos 50 de cadena sencilla. Estos anticuerpos pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia. En la presente invención, el anticuerpo puede unirse preferiblemente de forma específica a una proteína CD 179b y, en casos donde el sujeto es un ser humano el anticuerpo es preferiblemente un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para evitar o suprimir la reacción de rechazo.

55 Aquí, la expresión "se une específicamente a una proteína CD 179b" significa que el anticuerpo se une específicamente a una proteína CD 179b y no se une sustancialmente a otras proteínas.

En la presente invención, el anticuerpo contra CD 179b empleado puede estar disponible en el mercado. Ejemplos de anticuerpos conocidos contra CD 179b humano incluyen clones tales como GA170, H-60, HP6054, A-19, C-16, 60 SLC1, SLC2, SLC3, SLC4 y HSL11, que están disponibles.

La actividad antitumoral del anticuerpo que puede usarse en la presente invención puede ensayarse *in vitro* investigando si el anticuerpo muestra o no citotoxicidad contra células tumorales que expresan el polipéptido mediante inmunocitos o complemento, como se menciona posteriormente.

65 Además, el sujeto de la presente invención a someter a terapia y/o profilaxis del cáncer es un mamífero, tal como un

ser humano, animal de compañía, animal doméstico o animal de competición, y el sujeto es preferiblemente un ser humano.

5 Los términos "cáncer" y "tumor" usados en la presente memoria descriptiva significan una neoplasia maligna, y se usan de forma intercambiable.

Ahora se describirá la preparación de antígenos, la preparación de anticuerpos, y composiciones farmacéuticas, relacionados con la presente invención.

10 <Preparación de antígenos para la preparación de anticuerpos>

15 La especie animal de la cual se obtiene la proteína o un fragmento de la misma usada como antígeno sensibilizante para obtener un anticuerpo contra CD 179b usado en la presente invención no está restringida, y ejemplos de la misma incluyen seres humanos, perros, bovinos, ratones y ratas. Sin embargo, la especie animal se selecciona preferiblemente en consideración a la compatibilidad con las células precursoras usadas para la fusión celular y, en general se prefiere una proteína derivada de un mamífero, especialmente ser humano. Por ejemplo, en casos donde el CD 179b es CD 179b humano, puede usarse una proteína CD 179b humana o un péptido parcial de la misma, células que expresan CD 179b humano, o similares.

20 Las secuencias de bases y las secuencias de aminoácidos de CD 179b humano y homólogos del mismo pueden obtenerse por, por ejemplo, acceso a GenBank (NCBI, USA) y usando un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87:2264-2268, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402, 1997). CD 179b también se llama $\lambda 5$, IGLL1, Vpreb2, LOC608248 o similares, pero se usa "CD 179b" como representativo en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, CD 179b humano está registrado con los números
25 tales como NM_152855 y NM_020070; Vpreb2 murino está registrado con los números tales como NM_016983; y LOC608248 canino está registrado con los números tales como XM_845215.

30 En la presente invención, en casos donde la secuencia de bases o la secuencia de aminoácidos de CD 179b humano se usa como patrón se aborda un ácido nucleico o una proteína que tiene una secuencia que muestra una identidad de secuencia del 50 % al 100 %, preferiblemente del 60 % al 100 %, más preferiblemente del 80 % al 100 %, aún más preferiblemente del 90 % al 100 %, mucho más preferiblemente del 95 % al 100 %, por ejemplo del 97 % al 100 %, del 98 % al 100 %, del 99 % al 100 % o del 99,5 % al 100 % con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 1 o 3. Aquí, la expresión "% de identidad de secuencia" significa el porcentaje (%) de aminoácidos idénticos, (o bases) con respecto a la cantidad total de aminoácidos (o bases) cuando se alinean dos secuencias entre sí de
35 modo que se consiga la máxima similitud entre ellas con o sin introducción de uno o más huecos.

40 La longitud del fragmento de la proteína CD 179b no es menor que la longitud de aminoácidos del epítipo (determinante antigénico), que es la unidad más corta reconocida por el anticuerpo, y menor de la longitud total de la proteína. La longitud del epítipo está normalmente dentro del intervalo de 7 a 12 aminoácidos continuos.

45 La proteína CD 179b humana descrita anteriormente y polipéptidos que contienen subpéptidos parciales pueden sintetizarse por un método de síntesis química tal como el método Fmoc (método de fluorenil-metiloxycarbonilo) o el método tBoc (método de t-butiloxycarbonilo). Además, pueden sintetizarse por métodos convencionales usando diversos tipos de sintetizadores peptídicos disponibles en el mercado. Además, el polipéptido de interés puede obtenerse usando técnicas conocidas de ingeniería genética, preparando un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior e incorporando el polinucleótido en un vector de expresión, que después se introduce en una célula hospedadora, seguido por permisión de que el polipéptido se produzca en la célula hospedadora.

50 El polinucleótido que codifica el polipéptido anterior puede prepararse fácilmente por una técnica conocida de ingeniería genética o un método convencional usando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en al SEQ ID NO: 1 realizando PCR usando ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADNc humano como molde, y un par de cebadores diseñados de modo que la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 1 pueda amplificarse con los mismos. Las condiciones de reacción para la PCR pueden establecerse apropiadamente, y ejemplos de las mismas incluyen, aunque sin limitación, repetición del proceso de reacción de 94 °C durante 30 segundos (desnaturalización), 55 °C
55 durante 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y 72 °C durante 2 minutos (extensión), por ejemplo, para 30 ciclos, seguido por la reacción a 72 °C durante 7 minutos. Además, el ADN deseado puede aislarse preparando una o más sondas o uno o más cebadores apropiados basados en la información de la secuencia de bases y la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 1 y 3, respectivamente, en la LISTA DE SECUENCIAS en la presente memoria descriptiva, y usando la una o más sondas o uno o más cebadores para explorar una biblioteca de ADNc de ser humano o similar.
60

65 La biblioteca de ADNc se prepara preferiblemente a partir de células, un órgano o un tejido que expresa la proteína de la SEQ ID NO: 3. Ejemplos de dichas células y tejido incluyen médula ósea, células de leucemia, células de cáncer de mama y células de linfoma. Las operaciones descritas anteriormente tales como la preparación de la una o más sondas o uno o más cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la exploración de la biblioteca de

ADNc y la clonación del gen de interés son conocidas para los expertos en la materia, y pueden realizarse de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning*, Segunda Edición, *Current Protocols in Molecular Biology* (1989). A partir del ADN así obtenido, puede obtenerse un ADN que codifica una proteína CD 179b humana o un péptido parcial de la misma.

5 Las células hospedadoras descritas anteriormente pueden ser cualquier célula siempre que expresen el polipéptido anterior y ejemplos de células procariotas incluyen, aunque sin limitación *E. coli*, y ejemplos de células eucariotas incluyen aunque sin limitación, células cultivadas de mamífero tales como células renales de mono COS 1, células de ovario de hámster chino CHO, la línea celular de riñón fetal humano HEK 293 y la línea celular de piel embrionaria de ratón NIH3T3; células de levadura, tales como levaduras de gemación y levaduras de fisión; células de gusanos de la seda; y células de huevo de *Xenopus*.

15 En casos donde se usan células procariotas como células hospedadoras, el vector de expresión empleado en las células procariotas tiene un origen de replicación, promotor, sitio de unión al ribosoma, sitio de clonación múltiple, terminador, gen de resistencia a fármacos, gen complementario de nutrientes y/o similares. Ejemplos del vector de expresión para *E. coli* incluyen el sistema pUC, pBluescriptII, el sistema de expresión pET y el sistema de expresión pGEX. Incorporando un ADN que codifica el polipéptido anterior en dicho vector de expresión y transformando las células hospedadoras procariotas con el vector, seguido por cultivo de los transformantes resultantes, puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en las células hospedadoras procariotas. En este proceso, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína (por ejemplo, proteína fluorescente verde (GFP) o glutatión S-transferasa (GST)).

25 En casos donde se usan células eucariotas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión para células eucariotas que tiene un promotor, sitio de corte y empalme, sitio de adición de poli(A) y/o similares como vector de expresión. Ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector de EBV, pRS, pcDNA3, pMSG y pYES2. Del mismo modo al descrito anteriormente, incorporando un ADN que codifica el polipéptido anterior en dicho vector de expresión y transformando las células hospedadoras eucariotas con el vector, seguido por cultivo de los transformantes resultantes, puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en las células hospedadoras eucariotas. En casos donde se usa pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N 1, pEGFP-C1 o similares como vector de expresión, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión a la cual se ha añadido una marca tal como marca His (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), marca FLAG, marca myc, marca HA o GFP.

35 Para la introducción del vector de expresión en las células hospedadoras, pueden usarse métodos bien conocidos tales como electroporación, el método de fosfato cálcico, el método de liposoma, el método de DEAE dextrano y microinyección.

40 El aislamiento y purificación del polipéptido de interés de las células hospedadoras puede realizarse por una combinación de operaciones conocidas de separación. Ejemplos de las operaciones conocidas de separación incluyen, aunque sin limitación, tratamiento con un desnaturalizante tal como urea, o un tensioactivo; tratamiento por ultrasonificación; digestión enzimática; desalado o precipitación fraccionada con disolvente; diálisis; centrifugación; ultrafiltración; filtración en gel; SDS-PAGE; enfoque isoeléctrico; cromatografía de intercambio iónico; cromatografía hidrófoba; cromatografía de afinidad; y cromatografía en fase inversa.

45 <La estructura de un anticuerpo>

Un anticuerpo es habitualmente una glucoproteína heteropolimérica que tiene al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Excepto para IgM, es una glucoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa constituida por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Normalmente, cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un único enlace covalente disulfuro, pero la cantidad de enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas varía entre diversos isotipos de inmunoglobulina. Cada una de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras también tienen enlaces disulfuro intracatenarios. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo, y el dominio variable está seguido por varias regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL), y tiene una región constante en el extremo opuesto de la misma.

55 La región constante de cada cadena ligera se alinea con la primera región constante de una cadena pesada, y cada dominio variable de cadena ligera se alinea con un dominio variable de cadena pesada. Cada dominio variable de un anticuerpo tiene regiones particulares que muestran variabilidades particulares, llamadas las regiones determinantes de complementariedad (CDR), que dan una especificidad de unión al anticuerpo. Partes en cada región variable, que son partes relativamente conservadas se llaman regiones flanqueantes (FR). Cada uno de los dominios variables completos de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras tiene cuatro FR unidas mediante tres CDR. En cada cadena pesada, las tres CDR se llaman CDR1, CDR2 y CDR3 en ese orden desde el extremo N-terminal, y, en cada cadena ligera, se llaman CDRL1, CDRL2 y CDRL3 de un modo similar. Para la especificidad de unión de un anticuerpo contra un antígeno, CDR3 es la más importante. Además, las CDR en cada hebra se mantienen juntas por las regiones FR de modo que las CDR están cerca unas de otras, contribuyendo de ese modo a la formación de un sitio de unión a antígeno junto con las CDR de otra hebra. Aunque la región constante no contribuye directamente a la unión del anticuerpo a un antígeno, muestra diversas funciones efectoras tales como implicación en la

citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis mediante unión al receptor FC γ , la vida media/tasa de eliminación mediante el receptor Fc neonatal (FcRn), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mediante el componente C1q de la cascada del complemento.

5 <Preparación del anticuerpo>

El anticuerpo anti-CD 179b en la presente invención significa un anticuerpo que tiene una reactividad inmunológica con la longitud total de la proteína CD 179b o un fragmento de la misma. Aquí, la expresión "reactividad inmunológica" significa una propiedad por la cual el anticuerpo y un antígeno CD 179b se unen entre sí, y la función para dañar (para causar muerte, supresión o regresión de) los tumores se ejerce mediante dicha unión. Es decir, el tipo del anticuerpo usado en la presente invención no está restringido siempre que el anticuerpo pueda unirse a una proteína CD 179b para dañar tumores tale como leucemia, linfoma y cáncer de mama.

Ejemplos del anticuerpo incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos de cadena sencilla.

El anticuerpo puede modificarse adicionalmente por glucosilación, acetilación, formilación, amidación, fosforilación, pegilación (PEG) y/o similares.

A continuación, se describen ejemplos de preparación de diversos anticuerpos.

En casos donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, una línea celular de leucemia Namalwa que expresa CD 179b se administra a un ratón para inmunizar el ratón y se extrae el bazo del ratón. Las células se separan y fusionan con células de mieloma de ratón y, de las células fusionadas obtenidas (hibridomas), se selecciona un clon que produce un anticuerpo que tiene una acción supresora del crecimiento de células cancerosas. Aislando el hibridoma productor de anticuerpos monoclonales que tiene una acción supresora del crecimiento de células cancerosas y cultivando el hibridoma, seguido por purificación del anticuerpo del sobrenadante de cultivo mediante un método de purificación por afinidad habitualmente usado, puede prepararse el anticuerpo.

También puede prepararse un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, del siguiente modo.

En primer lugar, de acuerdo con un método conocido, se inmuniza un animal con un antígeno sensibilizante. En general, el método se realiza por inyección intraperitoneal o subcutánea del antígeno sensibilizante a un mamífero. Más particularmente, el antígeno sensibilizante se diluye hasta un volumen apropiado con PBS (solución salina tamponada con fosfato) o solución salina fisiológica y se suspende, seguido por mezcla, según se desee, con una cantidad apropiada de un adyuvante normal tal como adyuvante completo de Freund con la suspensión. Esto está seguido por emulsificación, y después administración de la emulsión a un mamífero cada 4 a 21 días durante varias veces. Además, también es posible usar un vehículo apropiado cuando se realiza la inmunización con el antígeno sensibilizante.

Después de dicha inmunización de un mamífero y la confirmación del aumento en el nivel sérico del anticuerpo deseado, se recogen inmunocitos del mamífero y se someten a fusión celular. Ejemplos de inmunocitos preferidos incluyen especialmente células esplénicas.

Como las otras células precursoras a fusionarse con los inmunocitos, se usan células de mieloma de mamífero. Ejemplos de las células de mieloma empleadas preferiblemente incluyen diversas líneas celulares conocidas tales como P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8.653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler, G. y Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519), MPC-11 (Margulies, D.H. et al., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270), FO (deSt. Groth, S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323) y R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133).

La fusión celular entre los inmunocitos y las células de mieloma puede realizarse básicamente de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un método de Kohler y Milstein (Kohler, G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

Más particularmente, la fusión celular se realiza, por ejemplo, en presencia de un agente promotor de la fusión celular, en un medio nutriente normal. Ejemplos del agente promotor de la fusión incluyen polietilenglicol (PEG) y virus Sendai (HVJ) y, para potenciar la eficacia de fusión, también puede añadirse un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido según se desee.

La relación entre los inmunocitos y las células de mieloma a usarse puede establecerse arbitrariamente. Por ejemplo, se prefiere usar 1 a 10 veces más inmunocitos que las células de mieloma. Ejemplos del medio que puede usarse para la fusión celular incluyen el medio RPMI1640 que es preferido para el cultivo de la línea celular de

mieloma; medio MEM; y otros medios normalmente usados para este tipo de cultivo celular. Además, también puede usarse en combinación un remplazo de suero tal como suero de ternera fetal (FCS).

5 Durante la fusión celular, se mezclan cantidades prescritas de los inmunocitos y las células de mieloma bien juntas en el medio, y se añade una solución de PEG (con un peso molecular promedio de aproximadamente 1000 a 6000, por ejemplo) precalentado hasta aproximadamente 37 °C a una concentración de normalmente el 30 al 60 % (p/v), seguido por mezcla de la mezcla resultante para formar el hibridoma de interés. Posteriormente, repitiendo la operación de adición sucesiva de un medio apropiado y retirada del sobrenadante por centrifugación, se retiran los agentes de fusión celular y similares que no son preferidos para el crecimiento del hibridoma.

10 El hibridoma así obtenido se selecciona cultivándose en un medio de selección normal tal como el medio HAT (un medio que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). El cultivo en el medio HAT anterior se continúa durante una cantidad de tiempo suficiente para que las células diferentes al hibridoma de interés (células no fusionadas) mueran (normalmente, durante varios días a varias semanas). Después de ello, se realiza un método de dilución limitante normal para explorar y clonar un único hibridoma productor del anticuerpo de interés.

15 Además del método en que se obtiene el hibridoma anterior por inmunización de un animal no humano con el anticuerpo, también existe un método en que linfocitos humanos, tales como linfocitos humanos infectados con virus EB, se sensibilizan *in vitro* con una proteína, células que expresan proteína o un lisado de las mismas, y los linfocitos sensibilizados se fusionan con células de mieloma obtenidas de ser humano que tienen un potencial de división permanente, por ejemplo, U266 (número de registro TIB 196), para obtener un hibridoma que produce un anticuerpo humano que tiene una actividad deseada (actividad de supresión del crecimiento celular, por ejemplo).

20 El hibridoma así preparado que produce un anticuerpo monoclonal puede cultivarse en un medio normal y puede almacenarse en nitrógeno líquido durante un largo período.

25 Es decir, el hibridoma puede prepararse mediante un proceso donde el antígeno deseado o células que expresan el antígeno deseado se usan como antígeno sensibilizante para realizar la inmunización de acuerdo con un método convencional de inmunización, obteniendo de eso modo inmunocitos, que después se fusionan con células precursoras conocidas por un método convencional de fusión celular, seguido por exploración de las células productoras de anticuerpo monoclonal (hibridomas) por un método convencional de exploración.

30 Otro ejemplo del anticuerpo que puede usarse en la presente invención es un anticuerpo policlonal. El anticuerpo policlonal puede obtenerse, por ejemplo, del siguiente modo.

35 Se usa una proteína CD 179b de origen natural, o una proteína CD 179b recombinante expresada como una proteína de fusión con GST en un microorganismo tal como *E. coli*, o un péptido parcial del mismo para inmunización de un animal pequeño tal como un ratón, ratón o conejo que produce anticuerpos humanos, y se obtiene el suero del animal pequeño. Se prepara un anticuerpo policlonal purificando el suero por, por ejemplo, precipitación con sulfato de amonio, columnas de proteína A y proteína G, cromatografía de intercambio iónico con DEAE, o en columna de afinidad acoplada con una proteína CD 179b o un péptido sintético.

40 Aquí, ejemplos conocidos del ratón productor de anticuerpos humanos incluyen el ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) y Xenomouse (Amgen). Cuando dicho ratón se inmuniza con una proteína CD 179b o un fragmento de la misma, puede obtenerse un anticuerpo policlonal humano completo de la sangre. Además, retirando las células esplénicas de ratón inmunizado y sometiendo las células al método de fusión con células de mieloma, puede prepararse un anticuerpo monoclonal de tipo humano.

45 El antígeno puede prepararse de acuerdo con un método usando células animales (solicitud de patente PCT traducida japonesa abierta a inspección pública n.º 2007-530068), un método que usa baculovirus (por ejemplo, documento WO98/46777), o similares. En casos donde la inmunogenicidad del antígeno es baja, la inmunización puede realizarse después de la unión del antígeno a una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina.

50 Además, también puede usarse un anticuerpo recombinante génico, que es un anticuerpo que se preparó por clonación del gen de anticuerpo a partir del hibridoma e incorporándolo en un vector apropiado, que después se transfirió en un hospedador, seguido por permisión de que el hospedador produzca el anticuerpo por la técnica de recombinación génica (por ejemplo, véase Carl, A.K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990).

55 Más particularmente, se sintetiza ADNc de la región variable (región V) del anticuerpo a partir del ARNm del hibridoma usando una transcriptasa inversa. Después de obtener el ADN que codifica la región V del anticuerpo de interés, se une el ADN a ADN que codifica la región constante del anticuerpo (región C) de interés, y lo resultante se incorpora en un vector e expresión. Como alternativa, el ADN que codifica la región V del anticuerpo puede incorporarse en un vector de expresión que tiene el ADN de la región C de anticuerpo. La incorporación se realiza de modo que se permita la expresión bajo el control de regiones de control de la expresión tales como un potenciador

y/o un promotor. Posteriormente, las células hospedadoras pueden transformarse con este vector de expresión para permitir la expresión del anticuerpo.

5 El anticuerpo anti-CD 179b de la presente invención es preferiblemente un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, también puede ser un anticuerpo policlonal, anticuerpo modificado genéticamente (tal como un anticuerpo quimérico o anticuerpo humanizado) o similares.

10 Ejemplos del anticuerpo monoclonal incluyen anticuerpos monoclonales humanos y anticuerpos monoclonales de animales no humanos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ratón, anticuerpos monoclonales de rata y anticuerpos monoclonales de pollo). El anticuerpo monoclonal puede prepararse cultivando un hibridoma obtenido por fusión de células esplénicas de un mamífero no humano (por ejemplo, ratón o ratón que produce anticuerpos humanos) inmunizado con una proteína CD 179b, con células de mieloma. En los siguientes ejemplos, se preparó un anticuerpo monoclonal de ratón n.º 8, con el que se confirmó un efecto antitumoral. El anticuerpo n.º 8 tiene una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 y una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109. Aquí, la región VH tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103 (CDR1), SEQ ID NO: 104 (CDR2) y SEQ ID NO: 102 (CDR3); y la región VL tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106 (CDR1), SEQ ID NO: 107 (CDR2) y SEQ ID NO: 108 (CDR3).

20 Un anticuerpo quimérico es un anticuerpo preparado por combinación de secuencias derivadas de animales diferentes. Ejemplos del mismo incluyen un anticuerpo que tiene regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo humano. La preparación del anticuerpo quimérico puede realizarse usando un método conocido. Por ejemplo, puede obtenerse uniendo un ADN que codifica una región V de anticuerpo a un ADN que codifica una región C de anticuerpo humano, seguido por incorporación de lo resultante a un vector de expresión e introduciendo por transfección el vector en un hospedador, permitiendo de ese modo la producción de un anticuerpo quimérico.

25 Ejemplos del anticuerpo policlonal incluyen anticuerpos obtenidos por inmunización de un animal productor de anticuerpos humanos (ratón, por ejemplo) con una proteína CD 179b.

30 Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado también llamado anticuerpo humano reconfigurado. Puede construirse un anticuerpo humanizado por trasplante de las CDR de un anticuerpo derivado de un animal inmunizado en las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. Se conoce una técnica de recombinación genética habitual para ello.

35 Más particularmente, se sintetiza una secuencia de ADN diseñada de modo que las CDR de un anticuerpo de ratón se unan a las regiones flanqueantes (FR) de un anticuerpo humano por el método de PCR a partir de varios oligonucleótidos preparados de modo que los oligonucleótidos tengan regiones solapadas en sus extremos. El ADN obtenido se une a un ADN que codifica la región constante de anticuerpo humano, y lo resultante se incorpora en un vector de expresión, seguido por introducción del vector en un hospedador, para obtener un anticuerpo humanizado (véase la publicación de solicitud de patente europea n.º EP 239400 y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO96/02576). Las FR del anticuerpo humano unidas mediante las CDR se seleccionan de modo que las regiones determinantes de complementariedad formen un buen sitio de unión a antígeno. Según lo necesario, pueden sustituirse aminoácidos en las regiones flanqueantes en las regiones variables del anticuerpo de modo que las regiones determinantes de complementariedad de anticuerpo humano reconfigurado formen un sitio apropiado de unión a antígeno (Sato, K. et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856). Además, las regiones flanqueantes pueden sustituirse con regiones flanqueantes obtenidas de diversos anticuerpos humanos (véase, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO99/51743).

50 Después de la preparación de un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, pueden sustituirse aminoácidos de las regiones variables (FR, por ejemplo) y/o las regiones constantes con otros aminoácidos.

55 La cantidad de aminoácidos a sustituirse es, por ejemplo, de menos de 15, menos de 10, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3 o no más de 2, preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente de 1 o 2, y el anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente al anticuerpo sin sustituir. Las sustituciones son preferiblemente sustituciones conservativas de aminoácidos, que son sustituciones entre aminoácidos que tienen propiedades similares de cargas, cadenas laterales, polaridades, aromaticidades, y/o similares. Los aminoácidos que tienen propiedades similares pueden clasificarse, por ejemplo, en aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico), aminoácidos polares no cargados (glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína, y tirosina), aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina), aminoácidos de cadena ramificada (treonina, valina e isoleucina) y aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina).

65 Ejemplos del anticuerpo modificado incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). En el anticuerpo modificado de la presente invención, la sustancia a la cual se une el anticuerpo no está restringida. Dicho anticuerpo modificado puede obtenerse por modificación química del anticuerpo obtenido. Estos

métodos ya están establecidos en la técnica.

Aquí, la expresión "funcionalmente equivalente" significa, por ejemplo, que el anticuerpo objeto tiene una actividad biológica o bioquímica similar, más particularmente, una función que daña los tumores, y esencialmente no causa la reacción de rechazo cuando se aplica a un ser humano. Ejemplos de dicha actividad pueden incluir una actividad supresora del crecimiento celular y una actividad de unión.

En cuanto al método bien conocido para los expertos en la materia para la preparación de un polipéptido funcionalmente equivalente a un cierto polipéptido, se conoce la introducción de una o más mutaciones en un polipéptido. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden usar mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ, y Smith, M. (1983) *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer W, y Fritz HJ (1987) *Methods. Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA (1985) *Proc Natl Acad Sci USA.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766) o similares para introducir, según lo apropiado, una o más mutaciones al anticuerpo de la presente invención, para preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente a este anticuerpo.

El anticuerpo que reconoce el epítipo de la proteína CD179b a reconocerse por el anticuerpo anti-CD179b descrito anteriormente puede obtenerse por un método conocido para los expertos en la materia. Ejemplos del método por el cual puede obtenerse incluyen un método donde el epítipo de la proteína CD179b reconocida por el anticuerpo anti-CD179b se determina por un método normal (por ejemplo, mapeo de epítipos) y se prepara un anticuerpo usando como inmunógeno un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos incluida en el epítipo; y un método donde el epítipo del anticuerpo se determina por un método normal, seguido por selección de un anticuerpo que tiene el mismo epítipo que el del anticuerpo anti-CD179b. Aquí, el término "epítipo" significa un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en un mamífero, preferiblemente un ser humano, y su unidad mínima tiene de aproximadamente 7 a 12 aminoácidos.

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

El anticuerpo de la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La unión entre el anticuerpo y el agente antitumoral puede realizarse mediante un espaciador que tiene un grupo (por ejemplo, grupo succinimidilo, grupo formilo, grupo 2-piridilditio, grupo maleimidilo, grupo alcoxicarbonilo o grupo hidroxilo) reactivo con un grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidroxilo, grupo tiol y/o similares.

Ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos en la bibliografía y similares, que son, paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, oxiclорhidrato de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCINA, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato dromostanolona, epitiofanol, mepitiofanol, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglucid, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, doxetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidores de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico y capecitabina, y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.

Como alternativa, el anticuerpo de la presente invención puede unirse a un radioisótopo conocido descrito en la bibliografía o similares, tales como At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} o Lu . El radioisótopo es preferiblemente eficaz para terapia y/o diagnóstico de un tumor.

El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo que tiene una reactividad inmunológica con CD179b, o un anticuerpo que reconoce específicamente CD179b. El anticuerpo debe ser un anticuerpo que tenga una estructura por la cual la reacción de rechazo pueda evitarse en gran medida o completamente en el sujeto animal al cual se administró el anticuerpo. Ejemplos de dicho anticuerpo incluyen, por ejemplo, en casos donde el sujeto animal es un ser humano, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos de ser humano-ratón), anticuerpos de cadena sencilla y anticuerpos biespecíficos. Cada uno de estos anticuerpos es un anticuerpo recombinante donde: cada región variable en la cadena pesada y la cadena ligera se obtiene de un anticuerpo humano; cada región variable en la cadena pesada y la cadena ligera está constituida por las regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) de un anticuerpo obtenido de un animal no humano y las regiones flanqueantes obtenidas de un anticuerpo humano; o cada región variable en la cadena pesada y la cadena ligera se obtiene de un animal no humano; teniendo dicho anticuerpo recombinante regiones constantes obtenidas de anticuerpo humano en la cadena pesada y la cadena ligera. Se prefieren los dos primeros anticuerpos.

Estos anticuerpos recombinantes pueden prepararse del siguiente modo. Se clona un ADN que codifica un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, anticuerpo monoclonal humano, anticuerpo monoclonal de ratón, anticuerpo monoclonal de rata o anticuerpo monoclonal de pollo) contra CD179b humano a partir de células productoras de anticuerpo tales como hibridomas y, usando este como molde, se preparan ADN que codifican la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada del anticuerpo por, por ejemplo, el método de RT-PCR, seguido por la determinación de la secuencia de la región variable o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 en cada una de la cadena ligera y la cadena pesada de acuerdo con el sistema de numeración EU de Kabat (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Además, se preparan ADN que codifican las regiones variables respectivas o ADN que codifican las CDR respectivas usando la técnica de recombinación genética (Sambrook et al., *Molecular Cloning*, Segunda Edición, *Current Protocols in Molecular Biology* (1989)) o un sintetizador de ADN. Aquí, el hibridoma productor de anticuerpos monoclonales humanos descrito anteriormente puede prepararse inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratón) con CD179b humano, seguido por fusión de células esplénicas escindidas del animal inmunizado con células de mieloma. Además, según lo necesario, se preparan ADN que codifican la región variable y la región constante de la cadena ligera y la cadena pesada obtenidas de un anticuerpo humano usando la técnica de recombinación genética o un sintetizador de ADN.

En el caso de un anticuerpo humanizado, puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo humanizado mediante un proceso donde las secuencias de CDR en un ADN que codifica la región variable de la cadena ligera o la cadena pesada obtenidas de un anticuerpo humano se sustituyen con las secuencias CDR correspondientes de un anticuerpo obtenido de un animal no humano (por ejemplo, ratón, rata o pollo) para preparar un ADN, y el ADN así obtenido se une a un ADN que codifica la región constante en la cadena ligera o la cadena pesada, respectivamente, obtenida de un anticuerpo humano.

En el caso de un anticuerpo quimérico, puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo quimérico mediante un proceso donde un ADN que codifica la región variable en la cadena ligera o en la cadena pesada obtenidas de un animal no humano (por ejemplo, ratón, rata o pollo) se une a un ADN que codifica la región constante de la cadena ligera o de la cadena pesada, respectivamente, obtenida de un anticuerpo humano.

En el caso de un anticuerpo de cadena sencilla, que es un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera unidas de forma lineal entre sí mediante un enlazador, puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo de cadena sencilla mediante un proceso donde un ADN que codifica la región variable de cadena pesada, un ADN que codifica el enlazador y un ADN que codifica la región variable de cadena ligera se unen juntos. Aquí, cada región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se obtienen cada uno de un anticuerpo humano o se obtiene de un anticuerpo humano en que se remplazaron solamente las CDR por las CDR de un anticuerpo obtenido de un animal no humano (por ejemplo, ratón, rata o pollo). Además, el enlazador tiene de 12 a 19 aminoácidos, y ejemplos del mismo incluyen $(G_4S)_3$ que tiene 15 aminoácidos (Kim, GB. et al., *Protein Engineering Design and Selection* 2007, 20(9):425-432).

En el caso de un anticuerpo biespecífico (diacuerpo), que es un anticuerpo capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes, puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo biespecífico, por ejemplo, mediante un proceso donde un ADN que codifica una región variable de cadena pesada A, un ADN que codifica una región variable de cadena ligera B, un ADN que codifica una región variable de cadena pesada B y un ADN que codifica una región variable de cadena ligera A se unen juntos en este orden (sin embargo, el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B y el ADN que codifica una región variable de cadena pesada B se unen entre sí mediante un ADN que codifica un enlazador como se ha descrito anteriormente). Aquí, cada región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se obtienen cada uno de un anticuerpo humano o se obtienen de un anticuerpo humano en que se remplazaron solamente las CDR por las CDR de un anticuerpo obtenido de un animal no humano (por ejemplo, ratón, rata o pollo).

Puede prepararse un anticuerpo recombinante incorporando el uno o más ADN recombinantes así preparados en uno o más vectores apropiados e introduciendo el uno o más vectores resultantes en células hospedadoras (por

ejemplo, células de mamífero, células de levadura y células de insecto), seguido por la permisión de la (co-)expresión del uno o más ADN recombinantes (P.J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES., 1997 WILEY; P. Shepherd y C. Dean., Monoclonal Antibodies., 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J.W. Goding., Monoclonal Antibodies: principles and practice., 1993 ACADEMIC PRESS).

5 El anticuerpo de la presente invención preparado por el método anterior es un anticuerpo que comprende, por ejemplo, una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108. Aquí, las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 son aquellas para CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena pesada de anticuerpo de ratón, y las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108 son aquellas para CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena ligera de anticuerpo de ratón. Por lo tanto, el anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla o anticuerpo biespecífico de la presente invención es el siguiente anticuerpo, por ejemplo.

15 (i) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes obtenidas de un anticuerpo humano; y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes obtenidas de un anticuerpo humano.

20 (ii) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes obtenidas de un anticuerpo humano; una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos obtenida de un anticuerpo humano; una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes obtenidas de un anticuerpo humano; y una región constante de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos obtenida de un anticuerpo humano.

25 (iii) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105; y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109.

30 (iv) Un anticuerpo que comprende: una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105; una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos obtenida de un anticuerpo humano; una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109; y una región constante de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos obtenida de un anticuerpo humano.

35 Las secuencias de las regiones constantes y las regiones variables de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras de anticuerpo humano pueden obtenerse de, por ejemplo, NCBI (EE.UU.: GenBank, UniGene y similares). Ejemplos de las secuencias que pueden mencionarse incluyen el número de acceso J00228 para la región constante de cadena pesada de IgG1 humana, el número de acceso J00230 para la región constante de cadena pesada de IgG2 humana, el número de acceso X03604 para la región constante de cadena pesada de IgG3 humana, el número de acceso K01316 para la región constante de cadena pesada de IgG4 humana, los números de acceso V00557, X64135, X64133 y similares para la región constante de cadena ligera κ humana, y los números de acceso X64132, X64134 y similares para la región constante de cadena ligera λ humana.

45 El anticuerpo anterior preferiblemente tiene actividad citotóxica y, por lo tanto, puede ejercer un efecto antitumoral.

Además, las secuencias específicas de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera y las CDR en los anticuerpos anteriores se presentan con fines ilustrativos solamente, y es evidente que no están restringidas a las secuencias específicas. Se prepara un hibridoma que puede producir otro anticuerpo humano o anticuerpo animal no humano (por ejemplo, anticuerpo de ratón) contra CD179b humano, y el anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma se recupera, seguido por juzgar si es un anticuerpo de interés o no usando como índices su afinidad inmunológica y citotoxicidad a CD179b humano. Mediante esto, se identifica un hibridoma productor de anticuerpos monoclonales de interés, y ADN que codifican las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo de interés se preparan a partir del hibridoma descrito anteriormente, seguido por la determinación de las secuencias de los ADN y después el uso de los ADN para la preparación de otro anticuerpo.

60 Además, el anticuerpo anterior de la presente invención puede tener sustitución, delección y/o adición de uno o varios (preferiblemente, 1 o 2) aminoácidos especialmente en una o más secuencias de la región flanqueante y/o una o más secuencias de la región constante en cada uno de los anticuerpos (i) a (iv) anteriores, siempre que el anticuerpo tenga especificidad que permita el reconocimiento específico de CD179b. Aquí, el término "varios" significa de 2 a 5, preferiblemente 2 o 3.

65 La presente invención proporciona adicionalmente un ADN que codifica el anticuerpo anterior de la presente invención, un ADN que codifica la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo anterior o un ADN que codifica la región variable de la cadena pesada o de la cadena ligera del anticuerpo anterior. Ejemplos de dicho ADN incluyen:

ADN que codifican regiones variables de cadena pesada que tiene las secuencias de bases que codifican las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102; ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera que tienen las secuencias de bases que codifican las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108; y similares.

5 Como las regiones determinantes de complementariedad (CDR) codificadas por los ADN que tienen estas secuencias son regiones que determinan la especificidad del anticuerpo, las secuencias que codifican las otras regiones en el anticuerpo (es decir, las regiones constantes y las regiones flanqueantes) pueden ser aquellas obtenidas de otro anticuerpo. Aquí, aunque el otro anticuerpo incluye anticuerpos obtenidos de organismos no
10 humanos, se obtiene preferiblemente de ser humano en vista de la reducción de los efectos secundarios. Es decir, en el ADN descrito anteriormente, las regiones que codifican las regiones flanqueantes respectivas y las regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera preferiblemente tienen secuencias de bases que codifican secuencias correspondientes de aminoácidos obtenidas de un anticuerpo humano.

15 Otros ejemplos del ADN que codifica el anticuerpo de la presente invención incluyen ADN que codifican la región variable de cadena pesada que tienen una secuencia de bases que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 y ADN donde la región que codifica la región variable de cadena ligera tiene la secuencia de bases que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109. Aquí, ejemplos de la secuencia de bases que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 incluyen la secuencia de bases
20 mostrada en la SEQ ID NO: 110. Además, ejemplos de la secuencia de bases que codifica la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109 incluyen la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 111. Entre estos ADN, se prefieren aquellos que comprenden la región que codifica la región constante de cada una de la cadena pesada y la cadena ligera, que tienen una secuencia de bases que codifica una secuencia de aminoácidos correspondiente obtenida de un anticuerpo humano.

25 El ADN de la presente invención puede obtenerse por, por ejemplo, el método anterior o el siguiente método. En primer lugar, a partir de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente invención, se prepara ARN total usando un kit de extracción de ARN disponible en el mercado, y se sintetiza un ADNc por una transcriptasa inversa usando cebadores aleatorios o similares. Posteriormente, mediante el método de PCR usando como cebadores oligonucleótidos que tienen secuencias conservadas en la región variable de cada uno de un gen de cadena pesada y un gen de cadena ligera de anticuerpo de ratón conocidos, se amplifican los ADNc que codifican el anticuerpo. La secuencia que codifica cada región constante puede obtenerse amplificando una secuencia conocida por el método de PCR. Las secuencias de bases de los ADN pueden determinarse por un método convencional por, por ejemplo, incorporación de las secuencias en plásmidos o fagos para la determinación de secuencia.

30 El efecto antitumoral del anticuerpo anti-CD 179b usado en la presente invención contra células cancerosas que expresan CD 179b se considera causado por el siguiente mecanismo.

35 La citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras contra células que expresan CD 179b; y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CD 179b.

40 Por tanto, la evaluación de la actividad del anticuerpo anti-CD 179b usado en la presente invención puede realizarse, como se muestra particularmente en los siguientes Ejemplos, midiendo la actividad ADCC o actividad CDC descrita anteriormente contra células cancerosas que expresan CD 179b *in vitro*.

45 Como el anticuerpo anti-CD 179b usado en la presente invención se une a una proteína CD 179b en células cancerosas y muestra una acción antitumoral debido a las actividades anteriores, se considera que el anticuerpo es eficaz para terapia y/o profilaxis del cáncer. Es decir, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para terapia y/o profilaxis del cáncer, que comprende como componente eficaz un anticuerpo anti-CD 179b. En casos donde se usa el anticuerpo anti-CD 179b con fines de administración a un cuerpo humano (terapia de anticuerpos), el anticuerpo se prepara preferiblemente como un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para reducir su inmunogenicidad.

50 Una mayor afinidad de unión del anticuerpo anti-CD 179b a la proteína CD 179b en la superficie de células cancerosas causa una actividad antitumoral más fuerte por el anticuerpo anti-CD 179b. Por tanto, si puede obtenerse un anticuerpo anti-CD 179b que tenga una mayor afinidad de unión a la proteína CD 179b, puede esperarse un mayor efecto antitumoral, y por lo tanto el anticuerpo puede aplicarse como composición farmacéutica con fines de terapia y/o profilaxis del cáncer. En términos de afinidad de unión mayor, la constante de afinidad K_a (K_{on}/K_{off}) es preferiblemente al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, al menos $10^{13} M^{-1}$, como se ha mencionado previamente.

<Composición farmacéutica>

65 La diana de la composición farmacéutica de la presente invención para terapia y/o profilaxis del cáncer no está

5 restringida siempre que sea un cáncer (célula) que exprese el gen CD 179b, y preferiblemente un cáncer (célula) seleccionado del grupo que consiste en leucemia, linfoma y cáncer de mama, incluyendo también cáncer de glándula mamaria, cáncer combinado de glándula mamaria, tumor mixto maligno de glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, mastocitoma, leucemia linfocítica crónica, linfoma gastrointestinal, linfoma de órganos digestivos y linfoma de células pequeñas/medias.

Además, el anticuerpo usado en la presente invención puede usarse para terapia y/o profilaxis de los cánceres descritos anteriormente.

10 Cuando el anticuerpo usado en la presente invención se usa como composición farmacéutica, puede formularse por un método conocido para los expertos en la materia. Por ejemplo, puede usarse de forma parenteral en forma de una solución inyectable que contiene una solución estéril o suspensión preparada con otro líquido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición puede usarse en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o un medio/medios, tales como agua estéril, solución salina fisiológica, aceite
15 vegetal, emulsionante, agente de suspensión, tensioactivo, estabilizante, agente aromatizante, excipiente, vehículo, antiséptico y/o aglutinante, que se mezclan en forma de una dosis unitaria necesaria para realizar la formulación que está aceptada en líneas generales. La cantidad del componente eficaz en la formulación se determina de modo que se obtenga un volumen apropiado dentro del intervalo prescrito.

20 La composición estéril para inyección puede prescribirse usando un vehículo tal como agua destilada para inyección, de acuerdo con un método convencional de formulación.

Ejemplos de la solución acuosa incluyen soluciones isotónicas que contienen solución salina fisiológica, glucosa y/o uno o más adyuvantes tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y/o cloruro sódico, que pueden usarse en
25 combinación con uno o más solubilizantes apropiados tales como un alcohol, en particular, etanol; polialcohol tal como propilenglicol; polietilenglicol; tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80 (TM); y/o HCO-60.

Ejemplos del líquido oleoso incluyen aceites de sésamo y aceites de soja, que pueden usarse en combinación con benzoato de bencilo o alcohol bencilico como solubilizante. Además, también puede mezclarse un agente
30 tamponante, tal como tampón fosfato o tampón acetato sódico; un agente demulcente tal como clorhidrato de procaina; y/o un estabilizante tal como alcohol bencilico, fenol o antioxidante. La solución de inyección preparada se carga habitualmente en una ampolla apropiada.

La administración se realiza por vía oral o por vía parenteral, preferiblemente por vía parenteral y ejemplos
35 particulares de la misma incluyen el tipo de solución de inyección, el tipo de administración nasal, el tipo de administración pulmonar y el tipo de administración percutánea. Ejemplos del tipo de solución de inyección incluyen inyección intravenosa, inyección intramuscular, administración intraperitoneal e inyección subcutánea, mediante los cuales la solución de inyección puede administrarse de forma sistémica o tópica.

40 Además, el método de administración puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad, síntomas, sexo y similares del paciente. La dosis de la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo puede seleccionarse dentro del intervalo de, por ejemplo, 0,0001 mg a 1000 mg por 1 kg de peso corporal en una vez. Como alternativa, la dosis puede seleccionarse dentro del intervalo de 0,001 a 100000 mg/organismo por paciente, pero la dosis no está restringida a estos valores. La dosis y el método de administración varían dependiente del peso
45 corporal, edad, síntomas y similares del paciente, y los expertos en la materia pueden seleccionarlos apropiadamente.

<Polipéptido y ADN>

50 La presente invención proporciona adicionalmente los siguientes ADN relacionados con el anticuerpo anterior.

- (i) Un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105, y un ADN que codifica el polipéptido.
 - 55 (ii) Un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109, y un ADN que codifica el polipéptido.
 - (iii) Un ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 110.
 - (iv) Un ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 111.
- También se describen:
- 60 (v) Un polipéptido de CDR de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102, y un ADN que codifica el polipéptido.
 - (vi) Un polipéptido de CDR de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108, y un ADN que codifica el polipéptido.

65 Estos polipéptidos y ADN pueden prepararse usando la técnica de recombinación genética como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora concretamente mediante ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está restringido por estos ejemplos particulares.

5 **Ejemplo 1:** Identificación de un antígeno canceroso novedoso por el método SEREX.

(1) Preparación de una biblioteca de ADNc

10 A partir de un tejido de cáncer de glándula mamaria canino retirado por cirugía, se extrajo el ARN total por el método ácido de guanidinio-fenol-cloroformo, y se purificó el ARN poli(A)⁺ usando el kit de purificación Oligotex-dT30 MRNA (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas.

15 Usando el ARNm así obtenido (5 µg), se sintetizó una biblioteca en fagos de ADNc obtenido de cáncer de glándula mamaria canina. Para la preparación de la biblioteca en fagos de ADNc, se usaron el kit de síntesis de ADNc, el kit de síntesis ZAP-cDNA y el kit de clonación ZAP-cDNA GigapackIII Gold (fabricados por STRATAGENE) de acuerdo con los protocolos descritos en las instrucciones adjuntas. El tamaño de la biblioteca en fagos de ADNc preparada fue $2,99 \times 10^5$ pfu/ml.

20 (2) Exploración de la biblioteca de ADNc mediante suero

Usando la biblioteca en fagos de ADNc obtenido de cáncer de glándula mamaria canina preparada como se ha descrito anteriormente, se realizó una inmunoexploración. Más particularmente, se infectó el hospedador *E. coli* (XL1-Blue MRF') con la biblioteca de modo que se incluyeron 2340 clones en una placa de NZY agarosa $\Phi 90 \times 15$ mm, seguido por cultivo a 42 °C durante 3 a 4 horas para permitir la formación de placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra; fabricada por GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil- β -D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas, para permitir la inducción y expresión de las proteínas, transfiriendo de ese modo las proteínas a la membrana. Después de ello, la membrana se recuperó y se empapó en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM pH 7,5) suplementado con leche en polvo desnatada al 0,5 %, seguido por agitación a 4 °C durante una noche para suprimir las reacciones no específicas. Este filtro se dejó reaccionar con suero de un perro paciente diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

35 Como suero de perro paciente descrito anteriormente, se usó un total de 3 muestras de suero que se recogieron de cada uno de los perros de los cuales se retiró el anterior cáncer de glándula mamaria y otro perro paciente con cáncer de glándula mamaria. Estos sueros se almacenaron a -80 °C y se pretrataron inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento de los sueros se realizó por el siguiente método. Es decir, se infectó el hospedador *E. coli* (XL1-Blue MRF') con el fago λ ZAP Express en el cual no se había insertado gen exógeno, y se cultivó en una placa NZY a 37 °C durante una noche. Posteriormente, se añadió tampón NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa, y la placa se dejó reposar a 4 °C durante 15 horas, seguido por recuperación del sobrenadante como un extracto de *E. coli*/fago. Después de ello, el extracto de *E. coli*/fago recuperado se pasó a través de una columna NHS (fabricada por GE Healthcare Bio-Science) para inmovilizar las proteínas derivadas del *E. coli*/fago. El suero del perro paciente se pasó a través de esta columna con proteína inmovilizada y se dejó reaccionar con las proteínas, retirando de ese modo los anticuerpos que se adsorben a *E. coli* y el fago del suero. La fracción sérica pasará a través de la columna sin adsorberse se diluyó 500 veces con TBS suplementado con leche en polvo desnatada al 0,5 %, y se usó la dilución resultante como material para la inmunoexploración.

45 La membrana a la cual se transfirió el suero así tratado y las proteínas de fusión descritas anteriormente se lavó con TBS-T (Tween 20 al 0,05 %/TBS) 4 veces, y se permitió un anticuerpo de cabra anti-IgG de perro (conjugado con HRP de cabra anti-IgG-h+I de perro; fabricado por BETHYL Laboratories, Inc.) que se diluyó 5000 veces con TBS suplementado con leche en polvo desnatada al 0,5 %, como anticuerpo secundario, para que reaccionara a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizó la detección mediante una reacción de color enzimática usando la solución de reacción NBT/BCIP (fabricada por Roche), y las colonias cuyas posiciones eran idénticas a las de sitios positivos de la reacción de color se recogieron de la placa de NZY agarosa de $\Phi 90 \times 15$ mm, y se disolvieron en 500 µl de tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO₄ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina 0,01 %, pH 7,5). La segunda y tercera exploraciones se realizaron repitiendo el mismo método que el descrito anteriormente hasta que las colonias positivas en la reacción de color se convirtieron en colonias individuales, aislando de ese modo 45 clones positivos después de la exploración de 92820 clones fágicos reactivos con IgG en el suero.

60 Búsqueda de homología de los genes de antígeno aislados

Para someter los 45 clones positivos aislados por el método anterior a análisis de secuencia, se realizó una operación para convertir el vector fágico en un vector plasmídico. Más particularmente, se mezclaron juntos 200 µl de una solución preparada de modo que el hospedador *E. coli* (XL1-Blue MRF') estuviera contenido a una absorbancia DO₆₀₀ de 1,0, 250 µl de la solución de fagos purificada y 1 µl del fago auxiliar ExAssist (fabricado por STRATAGENE), y la mezcla resultante se dejó reaccionar a 37 °C durante 15 minutos, seguido por adición de 3 ml de caldo LB a la misma y se cultivó lo resultante a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Esto estuvo inmediatamente seguido

por 20 minutos de incubación en un baño de agua a 70 °C y centrifugación a 1000xg durante 15 minutos, después de lo cual se recogió el sobrenadante como una solución de fagómido. Posteriormente, se mezclaron juntos 200 µl de una solución preparada de modo que el hospedador fagómido *E. coli* (SOLR) estuviera contenido a una absorbancia DO₆₀₀ de 1,0 y 10 µl de la solución purificada de fagómidos, y la mezcla resultante se dejó reaccionar a 37 °C durante 15 minutos, seguido por siembra en placa de una alícuota de 50 µl de lo resultante en medio de agar LB suplementado con ampicilina (50 µl/ml de concentración final) y se cultivó a 37 °C durante una noche. Se picaron colonias individuales del SOLR transformado y se cultivaron en medio LB suplementado con ampicilina (50 µl/ml de concentración final) a 37 °C, seguido por purificación de los ADN plasmídicos que tienen insertos de interés usando el kit QIAGEN plasmid Miniprep (fabricado por QIAGEN).

Cada plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa del inserto por el método de paseo con cebador usando el cebador T3 mostrado en la SEQ ID NO: 94 y el cebador T7 mostrado en la SEQ ID NO: 95. Mediante este análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias génicas mostradas en los números pares de ID de las SEQ ID NO: 4 a 92. Usando las secuencias de bases y las secuencias de aminoácidos (números impares de ID de las SEQ ID NO: 5 a 93) de estos genes, se realizó una búsqueda de homología frente a genes conocidos usando un programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), y, como resultado, se reveló que los 45 genes obtenidos eran aquellos que codifican CD 179b. Las homologías entre los 45 genes fueron del 94 al 99 % en términos de las secuencias de bases y del 96 al 99 % en términos de las secuencias de aminoácidos. Las homologías entre estos genes y el gen que codifica un factor homólogo humano fueron del 62 al 82 % en términos de las secuencias de bases y del 69 al 80 % en términos de las secuencias de aminoácidos, en la región traducida a una proteína. La secuencia de bases del factor homólogo humano se muestra en la SEQ ID NO: 1, y las secuencias de aminoácidos del factor homólogo humano se muestran en las SEQ ID NO: 2 y 3.

(4) Análisis de la expresión génica en cada tejido

Se investigaron las expresiones de los genes obtenidos por el método anterior en tejidos normales de perro y ser humano y diversas líneas celulares por el método de RT-PCR (PCR con transcripción inversa). La reacción de transcripción inversa se realizó del siguiente modo. Es decir, a partir de 50 a 100 mg de cada tejido o $5-10 \times 10^6$ células de cada línea celular, se extrajo el ARN total usando el reactivo TRIZOL (fabricado por INVITROGEN) de acuerdo con el protocolo descrito es las instrucciones adjuntas. Usando este ARN total, se sintetizó ADNc por el sistema de síntesis de primera hebra Superscript para RT-PCR (fabricado por INVITROGEN) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. Como ADNc de tejidos normales humanos (cerebro, hipocampo, testículos, colon y placenta), se usaron ADNc Gene Pool (fabricado por INVITROGEN), ADNc QUICK-Clone (fabricado por CLONETECH) y la biblioteca de ADNc Large-Insert (fabricada por CLONETECH). La reacción de PCR se realizó del siguiente modo, usando cebadores específicos para los genes de perro obtenidos (mostrados en las SEQ ID NO: 96 y 97) y su gen homólogo humano (mostrados en las SEQ ID NO: 98 y 99). Es decir, se mezclaron reactivos y un tampón adjunto de modo que las concentraciones/cantidades de 0,25 µl de una muestra preparada por la reacción de transcripción inversa, 2 µM de cada uno de los cebadores anteriores, 0,2 mM de cada uno de los dNTP, y 0,65 U de polimerasa ExTaq (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) se obtuvieran en un volumen total de 25 µl, y la reacción se realizó repitiendo 30 ciclos de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos usando un termociclador (fabricado por Bio-Rad Laboratories, Inc.). Los cebadores descritos anteriormente específicos para genes que tienen las secuencias de bases mostradas en las SEQ ID NO: 96 y 97 fueron para la amplificación de las posiciones 32 a 341 en la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 4, y para la amplificación de la región común a todos los genes de perro de CD 179b mostrados en los números pares de ID de las SEQ ID NO: 4 a 92. Además, los cebadores específicos para genes que tienen las secuencias de bases mostradas en las SEQ ID NO: 98 y 99 fueron para la amplificación de las posiciones 216 a 738 en la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 1. Como control para comparación, se usaron cebadores específicos para GAPDH (mostrados en las SEQ ID NO: 100 y 101) al mismo tiempo. Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, los genes de perro obtenidos no mostraron expresión en tejidos normales de perro en absoluto, pero mostraron fuerte expresión en tejidos de cáncer de mama canino. En términos de expresión del gen homólogo humano, la médula ósea fue el único tejido normal humano donde se confirmó su expresión pero, en células cancerosas humanas, su expresión se detectó en líneas celulares de leucemia y líneas celulares de cáncer de mama, de modo que se confirmó la expresión específica de CD 179b en las líneas celulares de leucemia y las líneas celulares de cáncer de mama.

En la Fig. 1, el número de referencia 1 en la ordenada representa el patrón de expresión del gen identificado como anteriormente, y el número de referencia 2 representa el patrón de expresión del gen de GAPDH como control para comparación.

(5) Análisis de la expresión de la proteína antigénica en células cancerosas

Posteriormente, cada línea de células cancerosas donde se confirmó la expresión del gen de CD179b se investigó por si expresaba o no la proteína CD179b sobre la superficie celular. En un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, se colocaron 10^6 células de cada línea humana de células cancerosas para las cuales se observó expresión del gen, después se centrifugó dicho tubo. A este tubo, se añadieron 5 µl del anticuerpo de ratón anti-CD179b humano (nombre del clon: GA170; fabricado por Santa Cruz Biotechnology), y lo resultante se suspendió en 95 µl de PBS

5 suplementado con suero de ternera fetal al 0,1 %, a continuación dejando la suspensión resultante para que reposara en hielo durante 1 hora. Después de lavar las células con PBS, las células se suspendieron en 5 µl de anticuerpo monoclonal de conejo anti-IgG2a de ratón marcado con FITC (fabricado por BD Pharmingen) y 95 µl de PBS suplementado con suero bovino fetal al 0,1 %, y se dejaron reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar las células con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia por FACSCalibur fabricado por Beckton Dickinson. Por otro lado, se realizó la misma operación que la descrita anteriormente para preparar las células como control, usando control de isotipo de IgG2a de ratón (fabricado por MBL) en lugar del anticuerpo de ratón anti-CD179b humano. Como resultado, las células a las cuales se añadió el anticuerpo anti-CD179b humano mostraron una intensidad de fluorescencia de no menos del 10 % superior que la del control, y por lo tanto se confirmó que la proteína CD179b se expresa en la superficie de membrana celular de la línea humana de células cancerosas anterior.

Ejemplo 2: Efecto antitumoral, contra células cancerosas, del anticuerpo contra CD179b

15 (1) La actividad ADCC

Después de ello, se estudió si el anticuerpo contra CD179b puede dañar o no las células tumorales que expresan CD179b. La evaluación realizó usando un anticuerpo de ratón disponible en el mercado contra CD179b humano (nombre del clon: GA170). En un tubo de centrifuga de 50 ml, se recogieron 10⁶ células que pertenecían a cada uno de los tres tipos de células de leucemia humana, Namalwa, BDCM y RPMI1788 (todas estas se adquirieron de la ATCC), cuya expresión de CD179b se confirmó en el Ejemplo 1(5), y se añadieron 100 µCi de cromo 51 al tubo, seguido por incubación a 37 °C durante 2 horas. Después de ello, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI suplementado con suero de ternera fetal al 10 %, y se colocaron en una placa con fondo en V de 9 pocillos en una cantidad de 10³ células por pocillo. A cada pocillo se añadió 1 µg de GA170, y se añadieron adicionalmente al mismo 2 x 10⁵ linfocitos separados de bazo de ratón, seguido por cultivo en las condiciones de 37 °C, CO₂ al 5 % durante 4 horas. Después de ello, se midió la cantidad de cromo 51 en el sobrenadante de cultivo liberado de las células tumorales dañadas, y se calculó la actividad ADCC por GA170 contra cada tipo de células cancerosas. Como resultado, se confirmaron actividades ADCC del 32,6 %, 32,3 % y 28,3 % para Namalwa, BDCM y RPMI1788, respectivamente. Por otro lado, cuando se usó un control de isotipo (nombre del clon: 6H3) de GA170 para la misma operación, no se detectó la actividad anterior. Por tanto, se reveló que, mediante la actividad ADCC inducida usando un anticuerpo contra CD179b, pueden dañarse células tumorales que expresan CD179b.

La actividad citotóxica se obtuvo como resultado de un proceso donde el anticuerpo contra CD179b usado en la presente invención, linfocitos de ratón, 10³ células de cada línea celular de leucemia se mezclaron juntos, seguido por cultivo de las células durante 4 horas, midiendo la cantidad de cromo 51 liberado en el medio después del cultivo, y calculando la actividad citotóxica contra la línea celular de leucemia de acuerdo con la siguiente ecuación de cálculo*.

40 ***Ecuación: Actividad citotóxica (%) = la cantidad de cromo 51 liberada de Namalwa, BDCM o RPMI1788 tras la adición del anticuerpo contra CD179b y linfocitos de ratón / la cantidad de cromo 51 liberado de las células diana tras la adición de ácido clorhídrico 1N x 100.**

(2) La actividad CDC

45 Se colocó sangre recogida de un conejo en un tubo Eppendorf, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, seguido por centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos para preparar suero para la medición de la actividad CDC. En un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 10⁶ células que pertenecen a cada uno de los 3 tipos de las células de leucemia humana, Namalwa, BDCM y RPMI1788, y 100 µCi de cromo 51 al tubo, seguido por incubación a 37 °C durante 2 horas y lavado de las células 3 veces con medio RPMI suplementado con suero de ternera fetal al 10 %. Después de ello, las células se suspendieron en medio RPMI que contenía el suero de conejo preparado como anteriormente en una cantidad del 50 %, y se colocaron en una placa de fondo en V de 96 pocillos en una cantidad de 10³ células por pocillo. A cada pocillo, se añadió 1 µg de GA170, seguido por cultivo en las condiciones de 37 °C, CO₂ al 5 % durante 4 horas. Después de ello, se midió la cantidad de cromo 51 en el sobrenadante de cultivo liberado de células tumorales dañadas, y se calculó la actividad CDC por GA170 contra cada célula cancerosa. Como resultado, se confirmaron actividades CDC del 30,5 %, 21,2 % y 30,5 % para Namalwa, BDCM y RPMI1788, respectivamente. Por otro lado, cuando se usó un control de isotipo (nombre del clon: 6H3) de GA170 para la misma operación, no se detectó la actividad anterior. Por tanto, se reveló que, mediante la actividad CDC inducida usando un anticuerpo contra CD179b, pueden dañarse células tumorales que expresan CD179b.

La actividad citotóxica se obtuvo, como en el anterior (1), como resultado del cálculo de la actividad citotóxica contra cada línea celular de leucemia de acuerdo con la siguiente ecuación de cálculo*.

65 ***Ecuación: Actividad citotóxica (%) = la cantidad de cromo 51 liberada de Namalwa, BDCM o RPMI1788 tras la adición del anticuerpo contra CD179b y suero de conejo / la cantidad de cromo 51 liberado de las células diana tras la adición de ácido clorhídrico 1N x 100.**

Ejemplo 3: Preparación de un anticuerpo monoclonal**(1) Preparación de una proteína antigénica**

5 La proteína CD179b humana se preparó por el método de lipofección en células animales. El gen de CD179b humano (SEQ ID NO: 22) se introdujo en un vector que codificaba la región IgG1Fc humana, el vector SRAlG1Fc, mediante los sitios de restricción *Xho*I y *Bam*HI. El vector SRAlG1Fc es un vector preparado por introducción del gen para la región IgG1Fc humana en el vector pcDL-SRa296 (fabricado por DNAX). Posteriormente, se mezclaron 24 µg del plásmido con 60 µl de Lipofectamine 2000 (fabricado por Invitrogen), y se añadió OPTI-MEM (fabricado por Invitrogen) a la mezcla resultante para obtener un volumen total de 3 ml, a continuación dejando la mezcla para que reposara a temperatura ambiente durante no menos de 20 minutos. A células CHO-K1 preparadas de forma preliminar a 2×10^6 células/12 ml de OPTI-MEM, se añadieron 3 ml de la solución mezclada mencionada anteriormente del plásmido, seguido por 8 horas de cultivo en las condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 %. El medio se reemplazó con 10 ml de medio CHO-S-SFM (fabricado por Invitrogen), y después el cultivo se realizó durante 4 a 5 días. La purificación de la proteína antigénica producida en el sobrenadante de cultivo obtenido se realizó usando ProteínaA sepharose HP (fabricada por GE Healthcare). Se equilibró suficientemente ProteínaA sepharose HP con tampón fosfato 20 mM (pH 7,4)/NaCl 0,15 M (tampón de equilibrado/tampón de lavado), y se introdujo al mismo una solución preparada por mezcla del sobrenadante de cultivo con el tampón de equilibrado a una relación de 1:1. Posteriormente, la columna se lavó suficientemente con el tampón de lavado, y se realizó la elución con tampón glicina 0,2 M (pH 2,5). La solución eluida se neutralizó por adición de Tris 1 M (pH 9), y el tampón se intercambió por ultrafiltración usando tampón fosfato 20 mM (pH 7,4)/NaCl 0,15 M, para preparar la proteína CD179b humana.

(2) Obtención de hibridomas

25 Con una cantidad igual del adyuvante MPL+TDM (fabricado por Sigma), se mezclaron 100 µg de la proteína antigénica (proteína CD179b humana) preparada en (1), para preparar una solución de antígeno para cada ratón individual. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a un ratón Balb/c (Japan SLC, Inc.) de 6 semanas de edad, y después se realizaron 3 administraciones más a intervalos de 1 semana, completando de ese modo la inmunización. Los bazo retirados 3 días después de la última inmunización se colocaron entre 2 portaobjetos de vidrio estériles y se trituraron, seguido por repetición 3 veces de las operaciones donde las células se lavaron con PBS(-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) y se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos para retirar el sobrenadante, obteniendo de ese modo las células esplénicas. Las células esplénicas obtenidas y las células de mieloma de ratones SP2/0 (adquiridas de la ATCC) se mezclaron juntas a una relación de 10:1, y se añadió una solución de PEG calentada hasta 37 °C preparada por mezcla de 200 µl de medio RPMI1640 suplementado con suero de ternera fetal al 10 % y 800 µl de PEG1500 (fabricado por Boehringer) juntos a la mezcla resultante, a continuación dejando la mezcla para que reposara durante 5 minutos, realizando de ese modo la fusión celular. El sobrenadante se retiró en 5 minutos de centrifugación a 1700 rpm, y las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) suplementado con suero de ternera fetal al 15 %, al cual se añadió un 2 % de equivalente de solución HAT fabricado por Gibco. En cada pocillo de 15 placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), se sembraron 100 µl de la suspensión celular. Las células se cultivaron durante 7 días en el entorno de 37 °C, CO₂ al 5 %, para obtener hibridomas producidos por fusión de las células esplénicas y las células de mieloma.

(3) Selección de los hibridomas

45 Usando como índices las afinidades de unión, contra la proteína CD179b humana, de los anticuerpos producidos por los hibridomas preparados, se seleccionaron hibridomas. En cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se colocaron 100 µl de una solución de 1 µg/ml de la proteína CD179b humana preparada en el anterior (1), y la solución se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se calentó con PBS-T 3 veces, y se añadieron 400 µl de solución al 0,5 % de BSA (albúmina sérica bovina) (fabricada por Sigma) a cada pocillo, a continuación dejando la placa para que reposara a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, y los pocillos se lavaron 3 veces con 400 µl/pocillo de PBS-T, seguido por adición de 100 µl/pocillo del sobrenadante de cultivo de cada uno de los hibridomas obtenidos en el anterior (2) y dejando la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón (H+L) marcado con HRP (fabricado por Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS-T a cada pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS-T, y se añadieron 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo) a cada pocillo, a continuación dejando la placa para que reposara durante 15 a 30 minutos para realizar la reacción de coloración. Después de permitir la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción, y se midió la absorbancia de 450 nm a 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron hibridomas que producían los anticuerpos que muestran la mayor absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se colocaron en una placa de 96 pocillos de modo que cada pocillo contenga 0,5 células, y se cultivaron. Una semana después, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente para obtener 60 líneas celulares de hibridoma clonadas.

Posteriormente, se seleccionó una línea celular de hibridoma usando como índices las afinidades de unión, contra células de leucemia, de los anticuerpos producidos por las anteriores 60 líneas celulares de hibridoma. En cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se colocaron 100 µl de solución a 1 mg/ml de poli-L-lisina (fabricada por Sigma)-PBS, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de retirar la solución de poli-L-lisina-PBS, se repitió 3 veces una operación de llenado con agua destilada estéril en cada pocillo y descarte de la misma, seguido por secado al aire de la placa en una mesa de trabajo limpia. Namalwa, una línea celular de leucemia humana para la cual se confirmó la expresión de CD179b se suspendió en PBS(-) de modo que se obtuviera una densidad celular de 10⁶ células/ml, y se añadieron 100 µl de la suspensión resultante a cada pocillo de la placa anterior, a continuación dejando la placa para que reposara a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos, se retiró el sobrenadante, y se añadieron 100 µl de solución al 0,5 % de glutaraldehído (fabricado por Sigma)-PBS a cada pocillo, a continuación dejando la placa para que reposara a temperatura ambiente durante 10 minutos. Cada pocillo se lavó con PBS-T 3 veces, y se añadieron 300 µl de solución de BSA al 0,5 % a cada pocillo, a continuación dejando la placa para que reposara a 4 °C durante 18 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada una de las 60 líneas celulares de hibridoma obtenidas como anteriormente al pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el sobrenadante y se lavaron los pocillos 3 veces con PBS-T, seguido por adición de 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón (H+L) marcado con HRP diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo y dejando la placa que reposara a temperatura ambiente durante 1 hora. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS-T, y se añadieron 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricado por Thermo) a cada pocillo, a continuación dejando la placa para que reposara durante 30 minutos para realizar la reacción de coloración. Después de permitir la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción, y se midió la absorbancia de 450 nm a 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó la línea celular de hibridoma n.º 8 que produce el anticuerpo que muestra la mayor absorbancia.

Se determinó el isotipo del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 producido por la cepa celular de hibridoma n.º 8 seleccionada como se ha descrito anteriormente por el método ELISA. El sobrenadante de cultivo de la cepa celular de hibridoma n.º 8 se evaluó con el kit de sub-isotipado (COSMO BIO Co., Ltd.) de acuerdo con los protocolos descritos en las instrucciones adjuntas y, como resultado, se reveló que el anticuerpo monoclonal anti-CD179b era IgG3.

Ejemplo 4: El efecto antitumoral del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8

(1) Preparación del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8

Se cultivó la cepa celular de hibridoma n.º 8 en Hybridoma SFM (fabricado por Invitrogen). Se centrifugó el fluido de cultivo a 1500 rpm durante 10 minutos, y se pasó a través de un sistema de filtro de 0,22 µm. Para la purificación del anticuerpo, se usó una columna Hitrap Protein A Sepharose FF (fabricada por GE Healthcare). La columna se lavó con PBS para equilibrado. Posteriormente, se introdujo el sobrenadante de cultivo en la columna, seguido por lavado de la columna con PBS. La elución se realizó con glicina-HCl 0,1 M (pH 2,5) para obtener un anticuerpo purificado.

El efecto antitumoral *in vitro* (en células)

La actividad ADCC

Se estudió si el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 puede dañar o no las células tumorales que expresan CD179b humano. Se recogieron células de leucemia humana Namalwa, para las cuales se confirmó la expresión de CD179b humano, en un tubo de centrifuga de 50 ml en una cantidad de 10⁶ células, y se añadieron 10 µCi de cromo 51 al tubo, seguido por incubación a 37 °C durante 2 horas. Después de ello, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI suplementado con suero de ternera fetal al 10 %, y se colocaron en una placa con fondo en V de 96 pocillos en una cantidad de 10³ células/pocillo. A cada pocillo, se añadieron 2 µg del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8, y se añadieron adicionalmente al mismo 2 x 10⁵ linfocitos separados de bazo de ratón, seguido por cultivo en las condiciones de 37 °C, CO₂ al 5 % durante 4 horas. Después de ello, se midió la cantidad de cromo 51 en el sobrenadante de cultivo liberado de las células tumorales dañadas, y se calculó la actividad ADCC por el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 contra las células Namalwa. Como resultado, se confirmó una actividad ADCC del 60,6 % para Namalwa en cada pocillo. Por otro lado, cuando se usó un control de isotipo (nombre del clon: ME07) en una operación similar, no se detectó la actividad anterior. Por tanto, se reveló que el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 puede dañar las células tumorales que expresan CD179b por su actividad ADCC.

La actividad CDC

Se colocó sangre recogida de un conejo en un tubo Eppendorf, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, seguido por centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos para preparar suero para la medición de la actividad CDC. En un tubo de centrifuga de 50 ml, se recogieron 10⁶ células Namalwa, que son células de leucemia humana, y se añadieron 100 µCi de cromo 51 al tubo, seguido por incubación a 37 °C durante 2 horas y lavado de las células 3 veces con medio RPMI suplementado con suero de ternera fetal al 10 %. Después de ello, las células se suspendieron en medio RPMI que contenía el suero de conejo preparado como se ha descrito anteriormente en

una cantidad del 50 %, y se colocaron en una placa con fondo en V de 96 pocillos en una cantidad de 10^3 células por pocillo. A cada pocillo, se añadieron 2 μg del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8, seguido por cultivo en las condiciones de 37 °C, CO_2 al 5 % durante 4 horas. Después de ello, se midió la cantidad de cromógeno 51 en el sobrenadante de cultivo liberada de células tumorales dañadas, y se calculó la actividad CDC por el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 contra las células Namalwa. Como resultado, se confirmó una actividad CDC del 30,5 % para Namalwa. Por otro lado, cuando se usó un control de isotipo (nombre del clon: ME07) en una operación similar, no se detectó la actividad anterior. Por tanto, se reveló que el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 puede dañar las células tumorales que expresan CD179b por su actividad CDC.

10 (3) El efecto antitumoral en el organismo vivo de un ratón

Se evaluó la actividad antitumoral del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 en el organismo vivo de un ratón que alberga tumor. El anticuerpo usado se preparó purificando el sobrenadante de cultivo de la cepa celular de hibridoma n.º 8 por una columna del mismo modo que el descrito anteriormente.

15 Usando un ratón que alberga tumor al cual se trasplantó una línea celular cancerosa derivada de ser humano que expresa CD179b, se evaluó la actividad antitumoral del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8. Las células Namalwa se trasplantaron de forma subcutánea en el lomo de cada uno de 20 ratones desnudos (BALB/c Slc-nu/nu, obtenidos de Japan SLC, Inc.) en una cantidad de 10^6 células, y se dejó que el tumor creciera hasta un tamaño de aproximadamente 7 mm de diámetro. Entre estos ratones, cada uno de los 10 ratones que albergaban tumor se sometió a administración de 10^7 linfocitos separados de sangre periférica de ratones BALB/c (BALB/c Cr Slc, obtenidos de Japan SLC, Inc.) y 300 μg del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 desde una vena caudal. Después de ello, se administraron las mismas cantidades de los linfocitos de ratón y el anticuerpo a cada ratón que albergaba tumor desde una vena caudal un total de 3 veces en 2 días, y se midió el tamaño del tumor cada día, evaluando de ese modo el efecto antitumoral. Por otro lado, a cada uno de los 10 restantes ratones que albergaban tumor, se les administró PBS(-) en lugar del anticuerpo anterior, para proporcionar un grupo de control. Como resultado de este estudio, en el grupo donde se administró el anticuerpo anti-CD179b, el volumen del tumor se redujo hasta el 65 % en el día 8 con respecto al volumen del tumor al inicio de la administración del anticuerpo, que se definió como el 100 %. En el día 11, día 17 y día 20, el tumor sufrió una regresión al 52 %, 45 % y 35 %, respectivamente (véase la Fig. 2). Por otro lado, en el grupo de control, en el día 8, día 11, día 17 y día 20, el tumor creció hasta aproximadamente el 180 %, 220 %, 350 % y 420 % (véase la Fig. 2). A partir de estos resultados, se demostró que el anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 obtenido ejerce un fuerte efecto antitumoral en el organismo vivo, contra células cancerosas que expresan CD179b. En términos del tamaño del tumor, se calculó el volumen usando la ecuación de cálculo: diámetro más largo x diámetro más corto x diámetro más corto x 0,5.

35 **Ejemplo 5:** Clonación del gen para la región variable del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8

A partir de la línea celular de hibridoma n.º 8, se extrajo el ARNm, y se obtuvieron los genes para la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 por el método de RT-PCR usando cebadores específicos para una secuencia líder de ratón y la región constante de anticuerpo de IgG3. Para la determinación de sus secuencias, estos genes se clonaron en el vector pCR2.1 (fabricado por Invitrogen).

45 (1) RT-PCR

A partir de 10^6 células de la cepa celular de hibridoma n.º 8, se preparó el ARNm usando el kit de micropurificación de ARNm (fabricado por GE Healthcare), y el ARNm obtenido se transcribió de forma inversa para sintetizar el ADNc usando el kit de síntesis de 1ª hebra SuperScript II (fabricado por Invitrogen). Estas operaciones se realizaron de acuerdo con los protocolos descritos en las instrucciones adjuntas de los kits respectivos.

50 Usando el ADNc obtenido, se amplificaron los genes de anticuerpo por el método de PCR. Para obtener el gen para la región VH, se usaron un cebador específico para la secuencia líder de ratón (SEQ ID NO: 112) y un cebador específico para la región constante de IgG3 de ratón (SEQ ID NO: 113). Además, para obtener el gen para la región VL, se usaron un cebador específico para la secuencia líder de ratón (SEQ ID NO: 114) y un cebador específico para la región constante de cadena κ de ratón (SEQ ID NO: 115). Estos cebadores se diseñaron con referencia a Jones ST y Bending MM Bio/technology 9, 88-89 (1991). Para la PCR, se usó Ex Taq (fabricado por TAKARA BIO INC.). A 5 μl de tampón EX Taq 10x, 4 μl de mezcla de dNTP (2,5 mM), 2 μl de cada uno de los cebadores (1,0 mM) y 0,25 ml de Ex Taq (5 unidades/ml), se añadió una muestra de ADNc, y se añadió agua estéril a la mezcla resultante hasta un volumen total de 50 μl . La reacción se realizó en las condiciones de 2 minutos de tratamiento a 94 °C seguido por 30 ciclos de la combinación de desnaturalización a 94 °C durante 1 minutos, hibridación a 58 °C durante 30 segundos y la reacción de extensión a 72 °C durante 1 minuto.

65 (2) Clonación

Usando cada uno de los productos de PCR obtenidos como se ha descrito anteriormente, se realizó electroforesis con gel de agarosa, y se escindió la banda de ADN correspondiente a cada una de la región VH y la región VL. Cada

fragmento de ADN se procesó usando el kit de purificación de gel QIAquick (fabricado por QIAGEN) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. Cada ADN purificado se clonó en el vector pCR2.1 usando el kit de clonación TA (fabricado por Invitrogen). El vector al cual se unió el ADN se usó para transformación de células competentes DH5a (fabricadas por TOYOBO) de acuerdo con un método convencional. Se cultivaron diez clones de cada uno de los transformantes en un medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C durante una noche, cada ADN plasmídico se purificó usando el kit Qiaspin Miniprep (fabricado por QIAGEN).

(3) Determinación de las secuencias

El análisis de las secuencias génicas de la región VH y la región VL se realizó analizando los ADN plasmídicos en (2) usando el cebador directo M13 (SEQ ID NO: 116) y el cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 117), por un secuenciador fluorescente (DNA sequencer 3130XL fabricado por ABI), usando el kit BigDye Terminator Ver. 3.1 Cycle Sequencing de acuerdo con el protocolo en las instrucciones adjuntas. Como resultado, se determinaron las respectivas secuencias génicas (idénticas entre los 10 clones para cada gen). La secuencia de aminoácidos de la región VH del anticuerpo monoclonal anti-CD179b n.º 8 se muestra en la SEQ ID NO: 105, y la secuencia de aminoácidos de la región VL del anticuerpo se muestra en la SEQ ID NO: 109.

Aplicabilidad industrial

El anticuerpo de la presente invención es útil para terapia y/o profilaxis del cáncer.

TEXTO LIBRE DEL LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 94, 96 a 99: cebadores
 SEQ ID NO: 95: cebador T7
 SEQ ID NO: 100 y 101: cebadores de GAPDH
 SEQ ID NO: 116 y 117: cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toray Industries, Inc
 <120> Composición farmacéutica para el tratamiento y prevención del cáncer
 <130> 09061
 <160> 117
 <170> PatentIn versión 3.1
 <210> 1
 <211> 901
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <221> CDS
 <222> (119)..(760)
 <223>
 <220>
 <221> péptido señal
 <222> (119)..(229)
 <223>
 <400> 1

ES 2 575 430 T3

ggccacatgg actgggggtgc aatgggacag ctgctgccag cgagagggac cagggcacca 60
ctctctaggg agcccaact gcaagtcagg ccacaaggac ctctgaccct gagggccg 118
atg agg cca ggg aca ggc cag ggg ggc ctt gag gcc cct ggt gag cca 166
Met Arg Pro Gly Thr Gly Gln Gly Gly Leu Glu Ala Pro Gly Glu Pro
1 5 10 15
ggc ccc aac ctc agg cag cgc tgg ccc ctg ctg ctg ctg ggt ctg gcc 214
Gly Pro Asn Leu Arg Gln Arg Trp Pro Leu Leu Leu Leu Gly Leu Ala
20 25 30
gtg gta acc cat ggc ctg ctg cgc cca aca gct gca tcg cag agc agg 262
Val Val Thr His Gly Leu Leu Arg Pro Thr Ala Ala Ser Gln Ser Arg
35 40 45
gcc ctg ggc cct gga gcc cct gga gga agc agc cgg tcc agc ctg agg 310
Ala Leu Gly Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Arg
50 55 60
agc cgg tgg ggc agg ttc ctg ctc cag cgc ggc tcc tgg act ggc ccc 358
Ser Arg Trp Gly Arg Phe Leu Leu Gln Arg Gly Ser Trp Thr Gly Pro
65 70 75 80
agg tgc tgg ccc cgg ggg ttt caa tcc aag cat aac tca gtg acg cat 406
Arg Cys Trp Pro Arg Gly Phe Gln Ser Lys His Asn Ser Val Thr His
85 90 95
gtg ttt ggc agc ggg acc cag ctc acc gtt tta agt cag ccc aag gcc 454
Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
100 105 110
acc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccg tcc tct gag gag ctc caa gcc 502
Thr Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125
aac aag gct aca ctg gtg tgt ctc atg aat gac ttt tat ccg gga atc 550
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Met Asn Asp Phe Tyr Pro Gly Ile
130 135 140
ttg acg gtg acc tgg aag gca gat ggt acc ccc atc acc cag ggc gtg 598
Leu Thr Val Thr Trp Lys Ala Asp Gly Thr Pro Ile Thr Gln Gly Val
145 150 155 160
gag atg acc acg ccc tcc aaa cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc 646
Glu Met Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175
agc tac ctg agc ctg acg ccc gag cag tgg agg tcc cgc aga agc tac 694
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Arg Ser Arg Arg Ser Tyr
180 185 190
agc tgc cag gtc atg cac gaa ggg agc acc gtg gag aag acg gtg gcc 742
Ser Cys Gln Val Met His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205
cct gca gaa tgt tca tag gttcccagcc ccgacccac ccaaaggggc 790
Pro Ala Glu Cys Ser
210
ctggagctgc aggatcccag gggaagggtc tctctctgca tcccaagcca tccagccctt 850
ctccctgtac ccagtaaacc ctaaataaat accctctttg tcaaccagaa a 901

ES 2 575 430 T3

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

5 <400>2

Met Arg Pro Gly Thr Gly Gln Gly Gly Leu Glu Ala Pro Gly Glu Pro
 1 5 10 15

Gly Pro Asn Leu Arg Gln Arg Trp Pro Leu Leu Leu Leu Gly Leu Ala
 20 25 30

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

Ala Leu Gly Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Arg
 50 55 60

Ser Arg Trp Gly Arg Phe Leu Leu Gln Arg Gly Ser Trp Thr Gly Pro
 65 70 75 80

Arg Cys Trp Pro Arg Gly Phe Gln Ser Lys His Asn Ser Val Thr His
 85 90 95

Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
 100 105 110

Thr Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
 115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Met Asn Asp Phe Tyr Pro Gly Ile
 130 135 140

Leu Thr Val Thr Trp Lys Ala Asp Gly Thr Pro Ile Thr Gln Gly Val
 145 150 155 160

Glu Met Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Arg Ser Arg Arg Ser Tyr
 180 185 190

Ser Cys Gln Val Met His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
 195 200 205

Pro Ala Glu Cys Ser
 210

ES 2 575 430 T3

<210> 3
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400>3

Leu Leu Arg Pro Thr Ala Ala Ser Gln Ser Arg Ala Leu Gly Pro Gly
 1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Arg Ser Arg Trp Gly Arg
 20 25 30

Phe Leu Leu Gln Arg Gly Ser Trp Thr Gly Pro Arg Cys Trp Pro Arg
 35 40 45

Gly Phe Gln Ser Lys His Asn Ser Val Thr His Val Phe Gly Ser Gly
 50 55 60

Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala Thr Pro Ser Val Thr
 65 70 75 80

Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
 85 90 95

Val Cys Leu Met Asn Asp Phe Tyr Pro Gly Ile Leu Thr Val Thr Trp
 100 105 110

Lys Ala Asp Gly Thr Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Met Thr Thr Pro
 115 120 125

Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
 130 135 140

Thr Pro Glu Gln Trp Arg Ser Arg Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Met
 145 150 155 160

His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 165 170 175

10 <210> 4
 <211> 513
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

15 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(364)
 <223>

20 <400> 4

ES 2 575 430 T3

```

c agg gct cct ctt ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc etc ggt cag      49
  Arg Ala Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln
  1             5             10             15

ccc aag gcc tcc ccc tgc gtc aca etc ttc ccg ccc tcc tct gag gag      97
Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
                20             25             30

ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc etc atc agc gac ttc tac      145
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
                35             40             45

ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc      193
Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr
                50             55             60

cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac      241
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 65             70             75             80

gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac      289
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
                85             90             95

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag      337
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

                100             105             110

aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgcca      384
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                115             120

ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgctcccat ctgggtcatc      444

ccgcccttct cccgcaccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa      504

aaaaaaaaa      513

```

5 <210> 5
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

10 <400>5

ES 2 575 430 T3

```

c tcg ggg gtc ccg gat cga ttc tct acc tcc agg tca ggc tac aca gcc      49
  Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Thr Ser Arg Ser Gly Tyr Thr Ala
    1                5                10                15

acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gaa ggt gat tat tac      97
Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
          20                25                30

tgc tca aca tgg gac aac gat ctc aaa ggc agt gtt ttc ggc ggg ggc      145
Cys Ser Thr Trp Asp Asn Asp Leu Lys Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly
          35                40                45

acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca      193
Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr
          50                55                60

ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gaa ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg      241
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu
    65                70                75                80

gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg      289
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp
          85                90                95

aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc      337
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
          100                105                110

tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg      385
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
          115                120                125

acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca      433
Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr
          130                135                140

cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct      481
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
    145                150                155                160

tag gttcccagcg cccccgccca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc      534

aggaggatct tgctcctat ctgggtcctc ccgccttct ccccacacc aggcagcact      594

caataaagtg ttctttgttc aatctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      654

aaaaa                                                                659

```

<210> 7
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 7

```

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Thr Ser Arg Ser Gly Tyr Thr Ala
  1                5                10                15

```

5

10

ES 2 575 430 T3

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
 20 25 30

Cys Ser Thr Trp Asp Asn Asp Leu Lys Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly
 35 40 45

Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr
 50 55 60

Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu
 65 70 75 80

Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp
 85 90 95

Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
 100 105 110

Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
 115 120 125

Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr
 130 135 140

His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 145 150 155 160

5 <210> 8
 <211> 634
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(496)
 <223>

<400> 8

ES 2 575 430 T3

g gac act gaa cgg ccc tct ggg atc cct gac cgc ttc tct ggc tcc agt 49
 Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
 1 5 10 15

tca ggg aac aca cac acc ctg acc atc aga ggg gct cgg gcc gag gac 97
 Ser Gly Asn Thr His Thr Leu Thr Ile Arg Gly Ala Arg Ala Glu Asp
 20 25 30

gag gct gac tat tac tgc gag tca gca gtc agt act gat atc ggc gtg 145
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Ser Ala Val Ser Thr Asp Ile Gly Val
 35 40 45

ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc agg gcc tcc 193

Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Arg Ala Ser
 50 55 60

ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac 241
 Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn
 65 70 75 80

aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggt gtg 289
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val
 85 90 95

acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag 337
 Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu
 100 105 110

acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc 385
 Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
 115 120 125

tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc 433
 Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser
 130 135 140

tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc 481
 Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro
 145 150 155 160

gca gag tgc tct tag gttcccagc gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct 536
 Ala Glu Cys Ser

caggacotcc aggaggatct tgectcccat ctgggtcadc cogctcttct ccccgacccc 596

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaa 634

<210> 9
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 9

ES 2 575 430 T3

c cga cct gca ggg gta ccc gat cga ttc tct ggg tcc aag tca ggc ggg 49
 Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Gly
 1 5 10 15

tca gcc atc ctg acc atc tct ggg ctc cag cct gag gac gaa tgt gat 97
 Ser Ala Ile Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Cys Asp
 20 25 30

tat tac tgt tcg tct tgg gat aag ggt ctc agc agg tcc gtg ttc ggc 145
 Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Lys Gly Leu Ser Arg Ser Val Phe Gly
 35 40 45

gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg 193
 Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser
 50 55 60

gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc 241
 Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala
 65 70 75 80

acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg 289
 Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val
 85 90 95

gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc 337
 Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr
 100 105 110

aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg 385
 Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
 115 120 125

agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg 433
 Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu
 130 135 140

gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag 481
 Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu
 145 150 155 160

tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct 530
 Cys Ser

caggacctcc aggaggatct tgctcccat ctgggtcatc ccgcccttct ccccgcaccc 590

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaa 635

<210> 11
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 11

ES 2 575 430 T3

Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Gly
 1 5 10 15

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

Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Lys Gly Leu Ser Arg Ser Val Phe Gly
 35 40 45

Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser
 50 55 60

Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala
 65 70 75 80

Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val
 85 90 95

Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr
 100 105 110

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

115

120

125

Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu
 130 135 140

Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu
 145 150 155 160

Cys Ser

5 <210> 12
 <211> 583
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(445)
 <223>

<400> 12

ES 2 575 430 T3

c aaa gcc gcc ctc acc atc aca gga gcc cag cct gag gac gag gct gac 49
 Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp
 1 5 10 15

tac tac tgt gct ctg gga tta agt agt agt agt agc cat agt gtg ttc 97
 Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Leu Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Val Phe
 20 25 30

ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc 145
 Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro
 35 40 45

tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag 193
 Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys
 50 55 60

gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg 241
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr
 65 70 75 80

gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc 289
 Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr
 85 90 95

acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac 337
 Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
 100 105 110

ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc 385
 Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys
 115 120 125

ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca 433
 Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala
 130 135 140

gag tgc tct tag gttcccgacg cccccgccca cctaaggggg cccggagcct 485
 Glu Cys Ser
 145

caggacctcc aggaggatct tgctctctat ctgggtcctc ccgcccttct cccacacccc 545

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaa 583

- <210> 13
- <211> 147
- <212> PRT
- <213> *Canis familiaris*

- <400> 13

ES 2 575 430 T3

Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp
 1 5 10 15

Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Leu Ser Ser Ser Ser His Ser Val Phe
 20 25 30

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

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

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr
 65 70 75 80

Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr
 85 90 95

Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
 100 105 110

Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys
 115 120 125

Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala
 130 135 140

Glu Cys Ser
 145

- <210> 14
- <211> 796
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (2)..(643)
- <223>
- <400> 14

ES 2 575 430 T3

g ctg act cag ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg atc acc 49
 Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Ile Thr
 1 5 10 15

atc tcc tgc act gga agc agc tcc aac att gga ggt aat aat gtg ggt 97
 Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asn Val Gly
 20 25 30

tgg tac cag cag ctc cca gga aga ggc ccc aga act gtc atc ttt act 145
 Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Phe Thr
 35 40 45

aca cat agt cga ccc tcg ggg gtg tcc gat cga ttc tct gcc tcc aag 193
 Thr His Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys
 50 55 60

tct ggc agc aca gcc acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gat 241
 Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80

gag gct gat tat tac tgc tca acg tgg gat gat agt ctc agt gct gct 289
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ala
 85 90 95

gtg ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc 337
 Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
 100 105 110

tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc 385
 Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
 115 120 125

aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc 433
 Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
 130 135 140

gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg 481
 Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val
 145 150 155 160

gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc 529
 Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175

agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc 577
 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
 180 185 190

agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc 625
 Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
 195 200 205

ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg 673
 Pro Ala Glu Cys Ser
 210

cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgccctcccat ctgggtcatc ccgcccttct 733

ccccgcaccc aggcagcaact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaaaa aaaaaaaaaa 793

aaa 796

<210> 15

<211> 213
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5 <400> 15

ES 2 575 430 T3

Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Ile Thr
 1 5 10 15
 Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asn Val Gly
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Phe Thr
 35 40 45
 Thr His Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys
 50 55 60
 Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ala
 85 90 95
 Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
 100 105 110
 Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
 115 120 125
 Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
 130 135 140
 Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val
 145 150 155 160
 Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175
 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
 180 185 190
 Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
 195 200 205
 Pro Ala Glu Cys Ser
 210

<210> 16
 <211> 1306
 <212> ADN

ES 2 575 430 T3

<213> *Canis familiaris*

<220>

<221> CDS

5 <222> (2)..(646)

<223>

<400> 16

```

c tcc tat gtg ctg aca cag ctg cca tcc atg act gtg acc ctg aag cag      49
  Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Met Thr Val Thr Leu Lys Gln
  1                    5                      10                    15

acg gcc cgc atc acc tgt gag gga gac agc att gga agc aaa aga gtt      97
  Thr Ala Arg Ile Thr Cys Glu Gly Asp Ser Ile Gly Ser Lys Arg Val
                20                      25                      30

tac tgg tac caa cag aac ctg ggc cag gtc cct cta ctg att atc tat      145
  Tyr Trp Tyr Gln Gln Asn Leu Gly Gln Val Pro Leu Leu Ile Ile Tyr
                35                      40                      45

gat gat gcc acc agg ccg tca agg atc cct gac cga ttc tcc ggc gcc      193
  Asp Asp Ala Thr Arg Pro Ser Arg Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ala
                50                      55                      60

aac tcg ggg gac aca gcc acc ctg acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag      241
  Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu
  65                      70                      75                      80

gac gag gct gac tat tac tgt cag gtg tgg gac agt gat agt aag act      289
  Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Lys Thr
                85                      90                      95

ggg gta ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag      337
  Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
                100                      105                      110

gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc      385
  Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly
                115                      120                      125

gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc      433
  Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser
                130                      135                      140

ggg gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc      481
  Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly
  145                      150                      155                      160

```

10

ES 2 575 430 T3

gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc 529
 Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175

agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc 577
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser
 180 185 190

ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg 625
 Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val
 195 200 205

gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg 676
 Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 210

cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcttcccat ctgggtcacc ccgctcttct 736

ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa 796

aaaaaactcg agccggctgg agtctgggat gcagaacatg agcatccata cgaagacgac 856

cagcggctac tccgggtggc tgaacttggc ctacgggggc ctacagagcc ccggcctcaa 916

ctaogccag agtccttcc agtccggctt tggccttggc ggttccttca gcgcagcag 976

ctctccaag gccgtggttg tgaagaagat cgagactcgc gatgggaagc tgggtgtctga 1036

gtcgtctgac gtctgccc aagtgaacggc cagcgcgggc cccccagcc tcttgtctct 1096

tgtggcccca tgaagccttc gggggaagga gctgtgcagg ggagcctcgc gtacgagaga 1156

ccgcctaag gctcagcccc ggtccccagc ctacccttag ggggagtcta ctgccttggg 1216

tacccttct tgtccgtgcc cccgaccgaa agccaattca agtgtctttt cccaaataaa 1276

gccgctgcca gtcccaaaaa aaaaaaaaaa 1306

<210> 17
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 17

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Met Thr Val Thr Leu Lys Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Glu Gly Asp Ser Ile Gly Ser Lys Arg Val
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Asn Leu Gly Gln Val Pro Leu Leu Ile Ile Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ala Thr Arg Pro Ser Arg Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ala
 50 55 60

10

ES 2 575 430 T3

Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Lys Thr
 85 90 95

Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110

Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140

Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly
 145 150 155 160

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

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser
 180 185 190

Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val
 195 200 205

Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 210

<210> 18
 <211> 859
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(718)
 <223>

<400> 18

g acc tcc aac atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc aca ctc ctt gct tcc 49
 Thr Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Thr Leu Leu Ala Ser
 1 5 10 15

tgc aca gga tcc tgg gcc cag tct gtg cta act cag ccg acc tgg gtg 97
 Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val
 20 25 30

5
 10
 15

ES 2 575 430 T3

Thr Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Ser
 1 5 10 15
 Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val
 20 25 30
 Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
 35 40 45
 Thr Asn Ile Gly Ser Val Gly Ala Thr Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly
 50 55 60
 Lys Ala Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Thr His Gly Glu Arg Pro Ser Gly
 65 70 75 80
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Ala Asn Ser Asp Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Ser Phe Asp Ser Thr Leu Glu Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 115 120 125
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 130 135 140
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 165 170 175
 Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 180 185 190
 Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 195 200 205
 Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
 210 215 220
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230 235

ES 2 575 430 T3

<210> 20
 <211> 875
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(715)
 <223>

10

<400> 20

```

c tcc aac atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc aca ctc ctt gtt tac tgc      49
  Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Val Tyr Cys
  1                    5                    10                    15

aca ggg tcc tgg gcc cag tct gta ctg act cat ccg acc tca gtg tcg      97
  Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr His Pro Thr Ser Val Ser
                20                    25                    30

ggg tcc ctt ggc cag agg gtc acc att tcc tgc tcc gga agc acg aac      145
  Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
                35                    40                    45

aac atc ggt act gtt ggt gcg gcc tgg tac caa cag ttc cca gga aag      193
  Asn Ile Gly Thr Val Gly Ala Gly Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Lys
  50                    55                    60

gcc cct aaa ctc ctc att tac agt gat ggg aat cga ccg tca ggg gtc      241
  Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val
  65                    70                    75                    80

cct gac cgg ttt tcc ggc tcc aag tca ggc aac tca gcc acc ctg acc      289
  Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr
                85                    90                    95

atc att gga ctt cag gct gag gac gag gct gat tac tac tgt cag tct      337
  Ile Ile Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
                100                    105                    110

gtt gat ccc acg ctt ggt ggt cat gtg ttc gcc gga gcc acc cat ctg      385
  Val Asp Pro Thr Leu Gly Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu
                115                    120                    125

acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc cct tcg gtc aca ctc ttc ccg      433
  Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
                130                    135                    140

ccc tcc tct gag gag ctt ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc      481
  Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
  145                    150                    155                    160

atc agc gac ttc tac ccc agc gcc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gac      529
  Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
                165                    170                    175

ggc agc ccc atc acc cag ggt gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag      577
  Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
    
```

ES 2 575 430 T3

	180		185		190	
	agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac					625
	Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp					
	195		200		205	
	aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg					673
	Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly					
	210		215		220	
	agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag					715
	Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser					
	225		230		235	
	gttcctgatg tccccgccc accaaagggg gctcagagcc tcaggacctc caggaggatc					775
	ttgcctccca tctgggtcat ccagccttt ccccttaaac ccaggcaaca ttcaataaag					835
	tgttctttct tcaatcagaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa					875

<210> 21
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400>21

ES 2 575 430 T3

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

Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr His Pro Thr Ser Val Ser
20 25 30

Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
35 40 45

Asn Ile Gly Thr Val Gly Ala Gly Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ile Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110

Val Asp Pro Thr Leu Gly Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu
115 120 125

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

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
145 150 155 160

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
165 170 175

Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
180 185 190

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
195 200 205

Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
210 215 220

Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230 235

ES 2 575 430 T3

<210> 22
 <211> 862
 <212> ADN
 5 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (2)..(721)
 <223>

<400> 22

```

g atg atc ttc acc atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc ggc ctc ctt gct      49
Met Ile Phe Thr Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ala
  1             5             10             15

cac tgc aca ggg tcc tgg gcc cag tct atg ctg act cag ccg gcc tca      97
His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Met Leu Thr Gln Pro Ala Ser
             20             25             30

gtg tct ggg tcc ctg ggc cag aag gtc acc atc tcc tgc act gga agc      145
Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
             35             40             45

agc tcc aac atc ggt gct tat tat gtg agc tgg tac caa cag tcc cca      193
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro
             50             55             60

gga aaa ggc cct aga acc gtc atc tat ggt gat aat tac cga cct tca      241
Gly Lys Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Gly Asp Asn Tyr Arg Pro Ser
             65             70             75             80

ggg gtc ccc gat cga ttc tct ggc tcc aag tca ggc agt tca gcc acc      289
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Thr
             85             90             95
  
```

ES 2 575 430 T3

ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct gaa tat tac tgc 337
 Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 100 105 110

tta tca tgg gat aat agt ctc aga ggt ggt gtg ttc ggc gga ggc acc 385
 Leu Ser Trp Asp Asn Ser Leu Arg Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
 115 120 125

cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc 433
 His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu
 130 135 140

ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg 481
 Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160

tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggt gtg acg gtg gcc tgg aag 529
 Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys
 165 170 175

gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc 577
 Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
 180 185 190

aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg 625
 Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 195 200 205

cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac 673
 Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
 210 215 220

gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 721
 Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230 235

gttcccgcag gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct 781

tgccctcccat ctgggtcctc ccgctcttct ccccgcccc aggcagcact caataaagtg 841

ttctttgttc aatcagaaaa a 862

<210> 23
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 23

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

His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Met Leu Thr Gln Pro Ala Ser
 20 25 30

Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
 35 40 45

10

ES 2 575 430 T3

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Gly Asp Asn Tyr Arg Pro Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Leu Ser Trp Asp Asn Ser Leu Arg Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
210 215 220

Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230 235

- <210> 24
- <211> 884
- <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- 5
- <220>
- <221> CDS
- <222> (2)..(736)
- <223>
- 10
- <400> 24

ES 2 575 430 T3

g aag aca gga tcc gtg atg acc tcc acc atg gga tgg ttc cct ctg ctc 49
 Lys Thr Gly Ser Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Leu
 1 5 10 15

ctc acc ctc ctg gct cac tgc aca ggt tcc tgg gcc cag tct gtg ctg 97
 Leu Thr Leu Leu Ala His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu
 20 25 30

act cag ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc 145
 Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile
 35 40 45

tcc tgc act gga acc agc tcc aat atc ggt aca gat tat gtg ggc tgg 193
 Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asp Tyr Val Gly Trp
 50 55 60

tac caa cag ctc cca gga aga ggc ccc aga acc ctc atc tct gat act 241
 Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Leu Ile Ser Asp Thr
 65 70 75 80

agt cgc cga ccc tcg ggg gtc cct gat cga ttc tct ggc tcc agg tca 289
 Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser
 85 90 95

ggc acc aca gca atc ctg act atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag 337
 Gly Thr Thr Ala Ile Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu
 100 105 110

gct gat tat tac tgc tca gca tat gac agc agt ctc ggt gga act atc 385
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Asp Ser Ser Leu Gly Gly Thr Ile
 115 120 125

ttc ggc gga ggc act ttc ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc 433
 Phe Gly Gly Gly Thr Phe Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser
 130 135 140

ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac 481
 Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn
 145 150 155 160

aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc gcc gtg 529
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val
 165 170 175

acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag gcc gtg gag 577
 Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu
 180 185 190

acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc 625
 Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
 195 200 205

tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc 673
 Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser
 210 215 220

tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc 721
 Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro
 225 230 235 240

gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct 776

ES 2 575 430 T3

Ala Glu Cys Ser

caggacctcc aggaggatct tgcctcccat ctgggtcatc ccgcccttct ccccgcaccc 836

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaaaa aaaaaaaaa 884

<210> 25

<211> 244

5 <212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 25

ES 2 575 430 T3

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

ES 2 575 430 T3

Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
 195 200 205

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser
 210 215 220

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

Ala Glu Cys Ser

<210> 26
 <211> 729
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(574)
 <223>

10

<400> 26

c tcc aac att gga ggt aat cat gta ggt tgg tac caa caa ttt cca gga 49
 Ser Asn Ile Gly Gly Asn His Val Gly Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
 1 5 10 15

aga ggc ccc aga act gtc atc tat agc aca aat gtt cga ccc tcg ggg 97
 Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Ser Thr Asn Val Arg Pro Ser Gly
 20 25 30

gtg ccc gat cga ttc tct ggc tcc aag tct gac aac aca ggc acc ctg 145
 Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Gly Thr Leu
 35 40 45

acc atc tct gga ctc cag gct gag gat gag gct gat tat tat tgc gca 193
 Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
 50 55 60

acg tgg gat gat agt ctc agt gtt tct ctg ttc ggc gga ggc acc cac 241
 Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Phe Gly Gly Gly Thr His
 65 70 75 80

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc 289
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 85 90 95

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc 337
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 100 105 110

ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca 385
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 115 120 125

15

ES 2 575 430 T3

gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag 433
 Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 130 135 140

cag acc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct 481
 Gln Thr Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 145 150 155 160

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag 529
 Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
 165 170 175

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 574
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 180 185 190

gttcccgcag gccccccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct 634

tgccctcccat ctgggtcacc cgcaccttct ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg 694

ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 729

<210> 27
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 27

Ser Asn Ile Gly Gly Asn His Val Gly Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
 1 5 10 15

Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Ser Thr Asn Val Arg Pro Ser Gly
 20 25 30

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Gly Thr Leu
 35 40 45

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
 50 55 60

Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Phe Gly Gly Gly Thr His
 65 70 75 80

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

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 100 105 110

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 115 120 125

10

ES 2 575 430 T3

Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 130 135 140

Gln Thr Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 145 150 155 160

Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
 165 170 175

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 180 185 190

<210> 28
 <211> 1176
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(730)
 <223>

10

<400> 28

a gga tcc gtg atg acc tcc acc atg ggc tgg tcc cct ctc atc ctc acc 49
 Gly Ser Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Ser Pro Leu Ile Leu Thr
 1 5 10 15

ctc ttc gct cac tgc gca ggg tcc tgg gcc cag tct gtc ctg act cag 97
 Leu Phe Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln
 20 25 30

ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc 145
 Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 35 40 45

act gga agc agc tcc aat gtt ggt ttt ggc gat tat gtg ggc tgg tac 193
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Phe Gly Asp Tyr Val Gly Trp Tyr
 50 55 60

cag cag ctc cca gga aga ggc ccc aga acc ctc ttc tac cgt gct act 241
 Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Leu Phe Tyr Arg Ala Thr
 65 70 75 80

ggc cga ccc tcg ggg gtc cct gat cga ttc tct gcc tcc agg tca ggc 289
 Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Arg Ser Gly
 85 90 95

acc aca gcg acc ctg acc atc tct gga ctc cag cct gag gat gaa gcc 337
 Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala
 100 105 110

gat tat tac tgc tca tcc tat gac tct act ctc ttt tct gtg ttc ggc 385
 Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ser Thr Leu Phe Ser Val Phe Gly
 115 120 125

15

gga ggc acc tac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg 433

ES 2 575 430 T3

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

gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc 481
 Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala
 145 150 155 160

acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg 529
 Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val
 165 170 175

gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc 577
 Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr
 180 185 190

aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg 625
 Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
 195 200 205

agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg 673
 Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu
 210 215 220

gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag 721
 Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu
 225 230 235 240

tgc tct tag gttcccgacg gccccgcccc ccgaaggggg cccggagcct 770
 Cys Ser

caggacctcc aggaggatct tgcctcccat ctgggtcacc cgcacctct ccccgacccc 830

aggcagcact caataaagtg ttccaatttc aagcgactta aatgcatatg gttttttttt 890

tttgatgtga tacagctgtg tttacttcaa cctccaggga atcctaaggg cccagagact 950

ccccttgtag tgtaagattg tgtcctgaa acaagtcacc tccagccttc cagaggggtg 1010

ggctgcctgg aggcagtggc acgggcctgg gctctctaga atgtgtactg agcaggggca 1070

ggaggcccaa agggccacc atgcctccag gagcctccgc aggagggagc agagtctgta 1130

gaggctcacg gagaggctgg aagatcactg gaacagcagc aagcca 1176

<210> 29
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 29

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

Leu Phe Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln
 20 25 30

10

ES 2 575 430 T3

Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 35 40 45

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Phe Gly Asp Tyr Val Gly Trp Tyr
 50 55 60

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

Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Arg Ser Gly
 85 90 95

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

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ser Thr Leu Phe Ser Val Phe Gly
 115 120 125

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

Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala
 145 150 155 160

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

Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr
 180 185 190

Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
 195 200 205

Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu
 210 215 220

Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu
 225 230 235 240

Cys Ser

<210> 30
 <211> 762
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>

ES 2 575 430 T3

<221> CDS
 <222> (1)..(609)
 <223>

5 <400> 30

```

ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc act gga agc ccc aat gtt ggt tat      48
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Pro Asn Val Gly Tyr
1                               5                               10                               15

ggc aat tac gtg ggc tgg tac cag cag ctc cca gga aca ggc ccc aga      96
Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Gly Pro Arg
                               20                               25                               30

acc ctc att tat ggt aag aat cac cga ccc gcg ggg gtc cct gat cga      144
Thr Leu Ile Tyr Gly Lys Asn His Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg
                               35                               40                               45

ttc tct ggc tcc act tca ggc agt tca gcc aca ctg acc atc tct ggg      192
Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
                               50                               55                               60

ctc cag gct gag gat gaa gca gat tat tac tgc tca tcc tat gac atc      240
Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile
65                               70                               75                               80

agt ctc ggt ggt gtt gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc      288
Ser Leu Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu
                               85                               90                               95

ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct      336
Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
                               100                              105                              110

gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac      384
Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
                               115                              120                              125

ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc      432
Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
                               130                              135                              140

gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac      480
Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
145                               150                               155                               160

aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa      528
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys
                               165                              170                              175

tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg      576
Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                               180                              185                              190

gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgcag cccccgcca      629
Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                               195                              200

cctaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctctat ctgggtcatc      689

ccgcccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa      749

aaaaaaaaaa aaa                                                         762
    
```

ES 2 575 430 T3

<210>31
 <211> 202
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400>31

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Pro Asn Val Gly Tyr
 1 5 10 15

Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Gly Pro Arg
 20 25 30

Thr Leu Ile Tyr Gly Lys Asn His Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg
 35 40 45

Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
 50 55 60

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile
 65 70 75 80

Ser Leu Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu
 85 90 95

Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 100 105 110

Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 115 120 125

Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 130 135 140

Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys
 165 170 175

Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 180 185 190

Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 195 200

10

<210> 32
 <211> 826

ES 2 575 430 T3

<212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(678)
 <223>

<400> 32

5

10

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

ES 2 575 430 T3

ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc 624
 Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val
 195 200 205

acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc 672
 Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys
 210 215 220

tct tag gttcctgatg tcccccgccc accaaagggg gctcagagcc tcaggacctc 728
 Ser
 225

caggaggatc ttgcctccca tctgggtcat cccagccttt cccttaaac ccaggcaaca 788

ttcaataaag tgttctttct tcaatcagaa ggggcccg 826

<210> 33
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 33

Leu Val Ser Leu Leu Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val
 1 5 10 15

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Thr Leu Arg Gln Thr Ala Arg
 20 25 30

Ile Thr Cys Glu Gly Asp Ser Ile Gly Asp Lys Arg Val Tyr Trp Tyr
 35 40 45

Gln Gln Lys Leu Gly Arg Gly Pro Met Leu Ile Ile Tyr Asp Gly Thr
 50 55 60

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

Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala
 85 90 95

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Gly Glu Ile Ile Phe Gly Gly
 100 105 110

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val
 115 120 125

Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr
 130 135 140

Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala

10

ES 2 575 430 T3

tcc ccc tog gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc 385
 Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
 115 120 125

aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc 433
 Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
 130 135 140

gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc atc acc cag ggc gtg 481
 Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val
 145 150 155 160

gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc 529
 Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175

agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc 577
 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
 180 185 190

agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc act gtg gag aag aag gtg gcc 625
 Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
 195 200 205

ccc gca gag tgc tct tag gttcccgatg ccccccgccc accgaagggg 673
 Pro Ala Glu Cys Ser
 210

gctcggagcc tcaggacctc caggaggatc ttgcctccca tctgggtctt cccagccctt 733

ttccccacac tcaggcaaca ctcaataaag tgtcctttat tcaatcagaa aaaaaaaaaa 793

aaa 796

<210> 35
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 35

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

Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Gly
 20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Lys Thr Val Val Ser Asn
 35 40 45

Thr Asn Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys
 50 55 60

Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80

10

ES 2 575 430 T3

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asn Ser Leu Ser Thr Tyr
 85 90 95

Met Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
 100 105 110

Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
 115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
 130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val
 145 150 155 160

Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
 180 185 190

Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
 195 200 205

Pro Ala Glu Cys Ser
 210

<210> 36
 <211> 930
 5 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(774)
 <223>

<400> 36

atg aag agg gtg aga aat att gaa aag att ata ata aat cag gtg gat 48
 Met Lys Arg Val Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ile Ile Asn Gln Val Asp
 1 5 10 15

gtg atg acc tcc acc atg ggc tgg ttc cct ctc atc ctc acc ctc ctc 96
 Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu
 20 25 30

gct cac tgc gca ggg tcc tgg gcc cag tct gtg ctg act cag ccg gcc 144
 Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala
 35 40 45

15

ES 2 575 430 T3

tca gtc tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc act gga	192
Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly	
50 55 60	
agc agc tcc aat gtt ggt tat ggc aat tat gtg ggc tgg tac cag cag	240
Ser Ser Ser Asn Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln	
65 70 75 80	
ctc cca gga aca agc ccc aga aac ctc atc tat gat act agt agc cga	288
Leu Pro Gly Thr Ser Pro Arg Asn Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Ser Arg	
85 90 95	
ccc tcg ggg gtc cct gat cga ttc tct ggc tcc agg tca ggc agc aca	336
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Thr	
100 105 110	
gca acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gat gaa gcc gat tat	384
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr	
115 120 125	
tac tgc tca tcc tat gac aga agt ctc agt ggt gct gtg ttc ggc gga	432
Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Ala Val Phe Gly Gly	
130 135 140	
ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc	480
Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val	
145 150 155 160	
aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc	528
Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr	
165 170 175	
ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc	576
Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala	
180 185 190	
tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag	624
Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys	
195 200 205	
ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc	672
Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser	
210 215 220	
ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc	720
Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val	
225 230 235 240	
acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc	768
Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys	
245 250 255	
tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc	824
Ser	
aggaggatct tgcctcccat ctgggtcatc ccgccttct cccgcaccc aggcagcact	884
caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa	930

<210> 37
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 37

ES 2 575 430 T3

Met Lys Arg Val Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ile Ile Asn Gln Val Asp
 1 5 10 15

Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu
 20 25 30

Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala
 35 40 45

Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
 50 55 60

Ser Ser Ser Asn Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln
 65 70 75 80

Leu Pro Gly Thr Ser Pro Arg Asn Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Ser Arg
 85 90 95

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Thr
 100 105 110

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 115 120 125

Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Ala Val Phe Gly Gly
 130 135 140

Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val
 145 150 155 160

Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr
 165 170 175

Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala
 180 185 190

Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys
 195 200 205

Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser
 210 215 220

ES 2 575 430 T3

Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val
 225 230 235 240

Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys
 245 250 255

Ser

5 <210> 38
 <211> 843
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (9)..(692)
 <223>

<400> 38

```

gcaaacat atg tac aaa att cta gag tct acg tac att gtg aaa aga tca      50
      Met Tyr Lys Ile Leu Glu Ser Thr Tyr Ile Val Lys Arg Ser
          1             5             10

atc act gtc cct cag cca cca ttt gtg agt gtg acc ctg agg gac acg      98
Ile Thr Val Pro Gln Pro Pro Phe Val Ser Val Thr Leu Arg Asp Thr
15             20             25             30

gcc cac atc acc tgt ggg gga gac aac att gga agt aaa tat gtt caa      146
Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Gln
          35             40             45

tgg atc caa cag aat cca ggt cag gcc ccc gtg gtg att atc tat aga      194
Trp Ile Gln Gln Asn Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Ile Ile Tyr Arg
          50             55             60

gat acc aag agg ccg aca tgg atc cct gag cga ttc tct ggc gcc aac      242
Asp Thr Lys Arg Pro Thr Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn
          65             70             75

tca ggg aac acg gct acc ctg acc atc agt ggg gtc ctg gcc gag gac      290
Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Leu Ala Glu Asp
          80             85             90

gag gct gac tat tac tgc cag gtg aca gac agt ggt cct cag act aat      338
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Thr Asp Ser Gly Pro Gln Thr Asn
95             100             105             110

gtt ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc agt cag ccc aag gcc      386
Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
          115             120             125

tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc      434
Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
          130             135             140
    
```

15

ES 2 575 430 T3

aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc	482
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly	
145 150 155	
gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg	530
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val	
160 165 170	
gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc	578
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser	
175 180 185 190	
agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc	626
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe	
195 200 205	
agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc	674
Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala	
210 215 220	
ccc gca gag tgc tct tag gttcccgcag cccccgccca cctaaggggg	722
Pro Ala Glu Cys Ser	
225	
cccgagcct caggacctcc aggaggatct tgccctctat ctgggtcatc ccgcccttct	782
ccccacacc aggcagcaact caataaattg ttctttgttc aatcagaaaa aagggggggcc	842
c	843

<210> 39
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 39

5

ES 2 575 430 T3

Met Tyr Lys Ile Leu Glu Ser Thr Tyr Ile Val Lys Arg Ser Ile Thr
 1 5 10 15

Val Pro Gln Pro Pro Phe Val Ser Val Thr Leu Arg Asp Thr Ala His
 20 25 30

Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Gln Trp Ile
 35 40 45

Gln Gln Asn Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Ile Ile Tyr Arg Asp Thr
 50 55 60

Lys Arg Pro Thr Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly
 65 70 75 80

Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Leu Ala Glu Asp Glu Ala
 85 90 95

Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Thr Asp Ser Gly Pro Gln Thr Asn Val Phe
 100 105 110

Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala Ser Pro
 115 120 125

Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys
 130 135 140

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr
 145 150 155 160

Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr
 165 170 175

Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
 180 185 190

Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys
 195 200 205

Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala
 210 215 220

Glu Cys Ser
 225

ES 2 575 430 T3

<211> 858
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(712)
 <223>

10

<400> 40

```

c tcc aac atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc aca ctc ctt gct tac tgc      49
  Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Tyr Cys
    1                5                10                15

aca ggg tcc tgg gcc cag tct gtg ctg act cag ccg acc tca gtg tcg      97
  Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val Ser
                20                25                30

ggg tcc ctt ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc tct gga agc acg aac     145
  Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
                35                40                45

aac atc ggt att gtt ggt gcg agc tgg tac caa cag ctc cca gga aag     193
  
```

ES 2 575 430 T3

Asn	Ile	Gly	Ile	Val	Gly	Ala	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Lys	
50						55					60					
gcc	cct	aaa	ctc	ctc	gtg	tac	agt	gtt	ggg	gat	cga	ccg	tca	ggg	gtc	241
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Val	Tyr	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	
65					70					75					80	
cct	gac	egg	ttt	tcc	ggc	tcc	aac	tct	ggc	aac	tca	gcc	acc	ctg	acc	289
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	Ser	Ala	Thr	Leu	Thr	
				85					90					95		
atc	act	ggg	ctt	cag	gct	gag	gac	gag	gct	gat	tat	tac	tgc	cag	tcc	337
Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	
			100					105					110			
ttt	gat	acc	acg	ctt	ggt	gct	gtg	ttc	ggc	gga	ggc	acc	cac	ctg	acc	385
Phe	Asp	Thr	Thr	Leu	Gly	Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	His	Leu	Thr	
		115					120					125				
gtc	ctc	ggt	cag	ccc	aag	gcc	tcc	ccc	tgc	gtc	aca	ctc	ttc	ccg	ccc	433
Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	
		130				135					140					
tcc	tct	gag	gag	ctc	ggc	gcc	aac	aag	gcc	acc	ctg	gtg	tgc	ctc	atc	481
Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gly	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	
145					150					155					160	
agc	gac	ttc	tac	ccc	agc	ggc	gtg	acg	gtg	gcc	tgg	aag	gca	gac	ggc	529
Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Ser	Gly	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Gly	
				165					170					175		
agc	ccc	gtc	acc	cag	ggc	gtg	gag	acc	acc	aag	ccc	tcc	aag	cag	agc	577
Ser	Pro	Val	Thr	Gln	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Lys	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	
			180					185						190		
aac	aac	aag	tac	gcg	gcc	agc	agc	tac	ctg	agc	ctg	acg	cct	gac	aag	625
Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Asp	Lys	
		195					200					205				
tgg	aaa	tct	cac	agc	agc	ttc	agc	tgc	ctg	gtc	acg	cac	gag	ggg	agc	673
Trp	Lys	Ser	His	Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	
		210				215					220					
acc	gtg	gag	aag	aag	gtg	gcc	ccc	gca	gag	tgc	tct	tag	gttcccgacg			722
Thr	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser					
225					230					235						
gccccgcccc	ccgaaggggg	cccggagcct	caggacctcc	aggaggatct	tgctcccat											782
ctgggtcacc	ccgcccttct	ccccgcaccc	aggcagcact	caataaagtg	ttctttgttc											842
aatcagaaaa	aaaaaa															858

<210> 41
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 41

ES 2 575 430 T3

Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Tyr Cys
1 5 10 15

Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val Ser
20 25 30

Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
35 40 45

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

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110

Phe Asp Thr Thr Leu Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr
115 120 125

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

Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145 150 155 160

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

Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser
180 185 190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys
195 200 205

Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser
210 215 220

Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230 235

ES 2 575 430 T3

<210> 42
 <211> 514
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*
 5
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(381)
 <223>
 10
 <400> 42

 atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac 48
 Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 1 5 10 15

 ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc 96
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 20 25 30

 ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc 144
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 35 40 45

 ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca 192
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 50 55 60

 gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag 240
 Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 65 70 75 80

 cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct 288
 Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 85 90 95

 gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag 336
 Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
 100 105 110

 ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 381
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 115 120 125

 gttcccgacg gccccgccc ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct 441

 tgccctcccat ctgggtcatc ccgccttct ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg 501

 ttctttgttc aat 514

15 <210> 43
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

20 <400> 43

ES 2 575 430 T3

```

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
1           5           10           15

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

           20           25           30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
           35           40           45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
           50           55           60

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
           85           90           95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
           115          120          125

```

- 5 <210> 44
- <211> 514
- <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(381)
- <223>
- <400> 44

ES 2 575 430 T3

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac	48
Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His	
1 5 10 15	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc	96
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe	
20 25 30	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc	144
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
35 40 45	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca	192
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala	
50 55 60	
gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag	240
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
65 70 75 80	
cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
85 90 95	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag	336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu	
100 105 110	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag	381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
115 120 125	
gttcccgcag gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct	441
tgctcccat ctgggtcacc ccgctcttct cccgcaccc aggcagcact caataaagtg	501
ttotttgttc aat	514

<210> 45
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 45

5

ES 2 575 430 T3

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 1 5 10 15

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 20 25 30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 35 40 45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 50 55 60

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 85 90 95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 115 120 125

- <210> 46
- <211> 561
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*

- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(426)
- <223>

- <400> 46

ES 2 575 430 T3

atg ggc ctg ggg cag ggg agg ggc tgc agg ggt gac aga ggg ttt gtg 48
 Met Gly Leu Gly Gln Gly Arg Gly Cys Arg Gly Asp Arg Gly Phe Val
 1 5 10 15

ttc aag gct gta tca ctg tgt tac gtg ttc ggc tca gga acc caa ctg 96
 Phe Lys Ala Val Ser Leu Cys Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu
 20 25 30

acc gtc ctt ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg 144
 Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 35 40 45

ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 192
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 50 55 60

atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac 240
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 65 70 75 80

ggc agc ccc atc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag 288
 Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
 85 90 95

agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac 336
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
 100 105 110

aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg 384
 Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
 115 120 125

agc act gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 426
 Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 130 135 140

gttcccgatg cccccgccc accgaagggg gctcggagcc tcaggacctc caggaggatc 486

ttgcctccca tctgggtctt cccagccctt ttccccacac tcaggcaaca ctcaataaag 546

tgtcctttat tcaat 561

<210> 47
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 47

Met Gly Leu Gly Gln Gly Arg Gly Cys Arg Gly Asp Arg Gly Phe Val
 1 5 10 15

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

5

10

ES 2 575 430 T3

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 35 40 45

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 50 55 60

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 65 70 75 80

Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
 85 90 95

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
 100 105 110

Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
 115 120 125

Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 130 135 140

<210> 48
 <211> 514
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(381)
 <223>

10

<400> 48

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac 48
 Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 1 5 10 15

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc 96
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 20 25 30

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc 144
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 35 40 45

ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca 192
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 50 55 60

gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag 240
 Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 65 70 75 80

15

ES 2 575 430 T3

```

cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct      288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
             85                      90                      95

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag      336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
             100                      105                      110

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag          381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
             115                      120                      125

gttcccagacg gccccgccca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct  441

tgccctcccat ctgggtcacc ccgctcttct ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg  501

ttctttgttc aat                                                         514

```

5 <210> 49
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 49

```

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
  1             5             10             15

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
             20             25             30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
             35             40             45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
             50             55             60

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
             85             90             95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
             115            120            125

```

10
 15 <210> 50
 <211> 514
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*
 <220>

ES 2 575 430 T3

<221> CDS
 <222> (1)..(381)
 <223>

5 <400> 50

```

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac      48
Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
1                               5                               10                               15

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc      96
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
                20                               25                               30

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc     144
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
                35                               40                               45

ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca     192
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
                50                               55                               60

gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag     240
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
65                               70                               75                               80

cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct     288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
                85                               90                               95

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag     336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
                100                               105                               110

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag         381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                115                               120                               125

gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct   441

tgcctcccat ctgggtcatt ccgctcttct ccccgacacc aggcagcact caataaagtg   501

ttctttgttc aat                                                       514
    
```

10 <210> 51
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

15 <400> 51

ES 2 575 430 T3

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 1 5 10 15

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 20 25 30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 35 40 45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 50 55 60

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 85 90

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 115 120 125

- <210> 52
- <211> 697
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(564)
- <223>
- <400> 52

ES 2 575 430 T3

atg ggc aca cat ggt gac tac caa tca cgg tta gaa ttt caa cca cct 48
Met Gly Thr His Gly Asp Tyr Gln Ser Arg Leu Glu Phe Gln Pro Pro
1 5 10 15

gaa tgg tgg gct act ctc aga aat gat cgg gaa aag ctg gag gat ggg 96
Glu Trp Trp Ala Thr Leu Arg Asn Asp Arg Glu Lys Leu Glu Asp Gly
20 25 30

act ctc aga atc cca cgg tgg cac atg aac aaa tac cta gtc acg aca 144
Thr Leu Arg Ile Pro Arg Trp His Met Asn Lys Tyr Leu Val Thr Thr
35 40 45

gtc ccc gta gag cca gcc agt ctc aaa gag gtg gcc agg aag att ccg 192
Val Pro Val Glu Pro Ala Ser Leu Lys Glu Val Ala Arg Lys Ile Pro
50 55 60

atc cat gat gaa tgt ggt gtg ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc 240
Ile His Asp Glu Cys Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val
65 70 75 80

ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc 288
Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
85 90 95

tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc 336

Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
100 105 110

gac ttc tac ccc agc ggt gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc 384
Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
115 120 125

ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac 432
Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
130 135 140

aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg 480
Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp
145 150 155 160

aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc 528
Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr
165 170 175

gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttccccgacg 574
Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
180 185

gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgctcccat 634

ctgggtcatc ccgcccttct ccccgacacc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc 694

aat 697

<210> 53
<211> 187
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5

<400> 53

ES 2 575 430 T3

Met Gly Thr His Gly Asp Tyr Gln Ser Arg Leu Glu Phe Gln Pro Pro
 1 5 10 15

Glu Trp Trp Ala Thr Leu Arg Asn Asp Arg Glu Lys Leu Glu Asp Gly
 20 25 30

Thr Leu Arg Ile Pro Arg Trp His Met Asn Lys Tyr Leu Val Thr Thr
 35 40 45

Val Pro Val Glu Pro Ala Ser Leu Lys Glu Val Ala Arg Lys Ile Pro
 50 55 60

Ile His Asp Glu Cys Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val
 65 70 75 80

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

Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 100 105 110

Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
 115 120 125

Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
 130 135 140

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp
 145 150 155 160

Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr
 165 170 175

Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 180 185

<210> 54
 <211> 634
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(501)
 <223>

10

<400> 54

ES 2 575 430 T3

```

atg gaa atg aaa ttc ctg gac ccc agt ggc tat gcc ctc atc acc caa      48
Met Glu Met Lys Phe Leu Asp Pro Ser Gly Tyr Ala Leu Ile Thr Gln
1           5           10           15

ccc ccc ttc aac ccg acc agt acc cgt gac aag ggg gct gcc ctt tgg      96
Pro Pro Phe Asn Pro Thr Ser Thr Arg Asp Lys Gly Ala Ala Leu Trp
          20           25           30

gcc tcc cga gca gct gca ggg ttt gtg ctc gag gct gtg tca cag tgt      144
Ala Ser Arg Ala Ala Ala Gly Phe Val Leu Glu Ala Val Ser Gln Cys
          35           40           45

att gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag      192
Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
          50           55           60

gcc tcc cct tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctt ggc      240
Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly
65           70           75           80

gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc      288
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser
          85           90           95

ggc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc atc acc cag ggt      336
Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly

```

-

```

          100           105           110

gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc      384
Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
          115           120           125

agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc      432
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser
          130           135           140

ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg      480
Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val
145           150           155           160

gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcctgatg tccccgcccc accaaagggg      531
Ala Pro Ala Glu Cys Ser
          165

gctcagagcc tcaggacctc caggaggatc ttgcctccca tctgggtcat cccagccttt      591

ccccttaaac ccaggcaaca ttcaataaag tgttctttct tca      634

```

<210> 55
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 55

ES 2 575 430 T3

Met Glu Met Lys Phe Leu Asp Pro Ser Gly Tyr Ala Leu Ile Thr Gln
 1 5 10 15

Pro Pro Phe Asn Pro Thr Ser Thr Arg Asp Lys Gly Ala Ala Leu Trp
 20 25 30

Ala Ser Arg Ala Ala Ala Gly Phe Val Leu Glu Ala Val Ser Gln Cys
 35 40 45

Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 50 55 60

Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly
 65 70 75 80

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser
 85 90 95

Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly
 100 105 110

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 115 120 125

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser
 130 135 140

Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val
 145 150 155 160

Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 165

- <210> 56
- <211> 551
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (39)..(419)
- <223>
- <400> 56

ES 2 575 430 T3

```

ggtcacggat atgacacagc tgtacccccca caccaaga atg agg cag ttg ctg aca      56
                                         Met Arg Gln Leu Leu Thr
                                         1           5

caa caa aca tct gcc ttg acc cgc tgt cct tcc atc ccc aca ggt cag      104
Gln Gln Thr Ser Ala Leu Thr Arg Cys Pro Ser Ile Pro Thr Gly Gln
                    10                    15                    20

ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag      152
Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
                    25                    30                    35

ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac      200
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
                    40                    45                    50

ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc      248
Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr
55                    60                    65                    70

cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac      296
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                    75                    80                    85

gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac      344
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
                    90                    95                    100

agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg gag aag      392
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
                    105                    110                    115

aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg cccccgcccc      439
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                    120                    125

cctaagggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgccctctat ctgggtcacc      499

ccgcccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aa      551

```

<210> 57
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 57

ES 2 575 430 T3

Met Arg Gln Leu Leu Thr Gln Gln Thr Ser Ala Leu Thr Arg Cys Pro
 1 5 10 15

Ser Ile Pro Thr Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 20 25 30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 35 40 45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 50 55 60

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 85 90 95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 115 120 125

<210> 58
 <211> 864
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(702)
 <223>

10

<400> 58

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
 Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
 Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

15

ES 2 575 430 T3

ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa agt agc	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser	
100 105 110	
gct gat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctg ggt	384
Ala Asp Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly	
115 120 125	
cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctg ttc ccg ccc tcc tct gag	432
Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu	
130 135 140	
gag ctg ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctg atc agc gac ttc	480
Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe	
145 150 155 160	
tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc	528
Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile	
165 170 175	
atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag	576
Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys	
180 185 190	
tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct	624
Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser	
195 200 205	
cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag	672
His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu	
210 215 220	
aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga	722
Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tggagccttc ctacccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac	782
cctggaccag ctacagaccag gcaggtcact catcctcct gttctactt gtgetcaata	842
aagactttat catttatcac tg	864

- <210> 59
- <211> 233
- <212> PRT
- <213> *Canis familiaris*
- <400> 59

5

ES 2 575 430 T3

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser
 100 105 110

Ala Asp Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 115 120 125

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 145 150 155 160

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

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
 195 200 205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

<210> 60
 <211> 864

ES 2 575 430 T3

<212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(702)
 <223>

<400> 60

5

10

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

ES 2 575 430 T3

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

tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct 624
 Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
 195 200 205

cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag 672
 His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220

aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga 722
 Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

tggagccttc ctcacccaga caccoccttc ccagttcacc ttgtgccocct gaaaaccac 782

cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctcct gtttctactt gtgctcaata 842

aagactttat catttatcac tg 864

<210> 61
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400>61

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser
 100 105 110

Ala Asp Ala His Asn Asn Ser Gly Arg Lys Ile Gly Ala Pro Gly Ser
 115 120 125

10

ES 2 575 430 T3

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 145 150 155 160

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

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
 195 200 205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

<210> 62
 <211> 867
 5 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(705)
 <223>

<400> 62

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
 Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
 Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg 144
 Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg 192
 Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc 240
 Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc 288
 Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala

15

ES 2 575 430 T3

	85		90		95		
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa agt agc							336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser							
	100		105		110		
agt aaa aat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc							384
Ser Lys Asn Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu							
	115		120		125		
ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct							432
Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser							
	130		135		140		
gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac							480
Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp							
	145		150		155		160
ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc							528
Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr							
	165		170		175		
atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac							576
Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn							
	180		185		190		
aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa							624
Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys							
	195		200		205		
tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg							672
Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val							
	210		215		220		
gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcocctgaga attcctgaga							725
Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser							
	225		230				
tggagccttc ctcaccaga caccoccttc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac							785
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcaact catcctccct gtttctactt gtgctcaata							845
aagactttat catttatcac tg							867

<210> 63
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 63

ES 2 575 430 T3

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser
 100 105 110

Ser Lys Asn Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

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

Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 145 150 155 160

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

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

Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys
 195 200 205

Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

5 <210> 64
<211> 861
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(699)
<223>

<400> 64

ES 2 575 430 T3

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
20 25 30

ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg 144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
35 40 45

aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg 192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
50 55 60

att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc 240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc 288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
85 90 95

caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa aat aaa 336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asn Lys
100 105 110

tat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag 384
Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
115 120 125

ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag 432
Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
130 135 140

ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac 480
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145 150 155 160

ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc 528
Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
165 170 175

cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac 576
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
180 185 190

acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac 624
Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
195 200 205

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag 672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
210 215 220

aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga 719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

tggagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac 779

cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctcct gtttctactt gtgctcaata 839

aagactttat catttatcac tg 861

<210> 65
<211> 232
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5

<400> 65

ES 2 575 430 T3

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asn Lys
 100 105 110

Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
 115 120 125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 130 135 140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 180 185 190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
 195 200 205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
 210 215 220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

ES 2 575 430 T3

<211> 861
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(699)
 <223>

10

<400> 66

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

ES 2 575 430 T3

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 145 150 155 160

ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc 528
 Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
 165 170 175

cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac 576
 Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 180 185 190

acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac 624
 Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
 195 200 205

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag 672
 Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
 210 215 220

aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcacctgaga attcctgaga 719
 Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

tggagccttc ctcaccocaga caccoccttc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac 779

cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact cactctcct gtttctactt gtgctcaata 839

aagactttat catttatcac tg 861

<210> 67
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 67

5

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

10

ES 2 575 430 T3

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ile Ser
 100 105 110

Val Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
 115 120 125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 130 135 140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 180 185 190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
 195 200 205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
 210 215 220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

<210> 68
 <211> 867
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(705)
 <223>

<400> 68

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
 Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
 Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg 144
 Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg 192
 Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu

5

10

15

ES 2 575 430 T3

50	55	60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc			240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe			
65	70	75	80
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc			288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala			
	85	90	95
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gag atg cac aca cct			336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Met His Thr Pro			
	100	105	110
gaa tca cag tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc			384
Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu			
	115	120	125
ggg cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct			432
Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser			
	130	135	140
gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac			480
Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp			
145	150	155	160
ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc			528
Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr			
	165	170	175
atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac			576
Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn			
	180	185	190
aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa			624
Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys			
	195	200	205
tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg			672
Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val			
	210	215	220
gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga			725
Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser			
225	230		
tgagagccttc ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac			785
cctggaccag ctcagaccag gcaggctact catcctccct gtttctactt gtgctcaata			845
aagactttat catttatcac tg			867

<210> 69
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 69

ES 2 575 430 T3

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Met His Thr Pro
 100 105 110

Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

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

Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 145 150 155 160

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

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

Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys
 195 200 205

Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

ES 2 575 430 T3

<210> 70
 <211> 861
 <212> ADN
 5 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(699)
 10 <223>

<400> 70

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

ES 2 575 430 T3

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag	672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	
210 215 220	
aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga	719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tggagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac	779
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact cctcctcct gtttctactt gtgctcaata	839
aagactttat catttatcac tg	861

<210>71
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400>71

ES 2 575 430 T3

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His His Asp
100 105 110

Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
115 120 125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
130 135 140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145 150 155 160

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

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
180 185 190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
195 200 205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
210 215 220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

ES 2 575 430 T3

<210> 72
 <211> 861
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(699)
 <223>

10

<400> 72

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

ES 2 575 430 T3

Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
 115 120 125

ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag 432
 Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 130 135 140

ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac 480
 Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 145 150 155 160

ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc 528
 Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
 165 170 175

cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac 576
 Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 180 185 190

acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac 624
 Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
 195 200 205

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag 672
 Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
 210 215 220

aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga 719
 Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac 779

cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata 839

aagactttat catttatcac tg 861

<210> 73
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 73

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

10

ES 2 575 430 T3

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val His Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
115 120 125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
130 135 140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145 150 155 160

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

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
180 185 190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
195 200 205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
210 215 220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

<210> 74
<211> 861
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(699)
<223>

<400> 74

ES 2 575 430 T3

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr

ES 2 575 430 T3

	20	25	30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg				144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	35	40	45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg				192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	50	55	60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc				240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	65	70	75	80
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc				288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	85	90	95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag aaa cat cgg ggt gca				336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Lys His Arg Gly Ala	100	105	110	
ggg tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag				384
Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln	115	120	125	
ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag				432
Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	130	135	140	
ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac				480
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	145	150	155	160
ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc				528
Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile	165	170	175	
cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac				576
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	180	185	190	
acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac				624
Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His	195	200	205	
agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag				672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	210	215	220	
aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga				719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	225	230		
tggagccttc ctcacccaga caccccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac				779
cctggaccag ctcagaccag gcaggtaact catctcctct gtttctactt gtgctcaata				839
aagactttat catttatcac tg				861

<210> 75
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

ES 2 575 430 T3

<400> 75

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Lys His Arg Gly Ala
 100 105 110

Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
 115 120 125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 130 135 140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 180 185 190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
 195 200 205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
 210 215 220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

ES 2 575 430 T3

<210> 76
 <211> 858
 <212> ADN
 5 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(696)
 10 <223>

<400> 76

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

ES 2 575 430 T3

ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac acg 576
 Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr
 180 185 190

gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc 624
 Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
 195 200 205

agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag aag 672
 Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
 210 215 220

gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga tggagccttc 726
 Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac cctggaccag 786

ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata aagactttat 846

catttatcac tg 858

<210> 77
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 77

5

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

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

Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 115 120 125

10

ES 2 575 430 T3

Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 130 135 140

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 145 150 155 160

Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln
 165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr
 180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
 195 200 205

Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
 210 215 220

Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

<210> 78
 <211> 858
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(696)
 <223>

10

<400> 78

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt 48
 Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1 5 10 15

tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc 96
 Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20 25 30

ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg 144
 Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg 192
 Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc 240
 Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc 288

15

ES 2 575 430 T3

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
85 90 95

caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gta ttg atg gga ggg 336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Met Gly Gly
100 105 110

tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc 384
Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115 120 125

aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc 432
Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130 135 140

ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc 480
Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145 150 155 160

agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc cag 528
Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln
165 170 175

ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac acg 576
Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr
180 185 190

gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc 624
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
195 200 205

agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag aag 672
Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
210 215 220

gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga tggagccttc 726
Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac cctggaccag 786

ctcagaccag gcaggtcact cctcctccct gtttctactt gtgctcaata aagactttat 846

cattatcac tg 858

<210> 79
<211> 231
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 79

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
20 25 30

5

10

ES 2 575 430 T3

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35 40 45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50 55 60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85 90 95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Met Gly Gly
 100 105 110

Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 115 120 125

Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 130 135 140

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 145 150 155 160

Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln
 165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr
 180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
 195 200 205

Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
 210 215 220

Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230

<210> 80
 <211> 834
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(672)
 <223>

10

ES 2 575 430 T3

<400> 80

atg tcc tct ctt gca ggt tcc atg gct gcc aac aag ctg act caa tcc	48
Met Ser Ser Leu Ala Gly Ser Met Ala Ala Asn Lys Leu Thr Gln Ser	
1 5 10 15	
ctg ttt atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg	96
Leu Phe Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly	
20 25 30	
aga gac aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca	144
Arg Asp Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
35 40 45	
agc cag gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca	192
Ser Gln Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser	
50 55 60	
gga ttc tct gag caa ttc tca ggc act aac tgg ggg aac aca gcc acc	240
Gly Phe Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr	
65 70 75 80	
ctg acc att agt ggg ccc cca gcg agg acg cag gtc agg tat gcc cag	288
Leu Thr Ile Ser Gly Pro Pro Ala Arg Thr Gln Val Arg Tyr Ala Gln	
85 90 95	
ccc ggg gct cca ggg gca ggg act tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc	336
Pro Gly Ala Pro Gly Ala Gly Thr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr	
100 105 110	
cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc	384
Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu	
115 120 125	
ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg	432
Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val	
130 135 140	
tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag	480
Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys	
145 150 155 160	
gca gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc	528
Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser	
165 170 175	
aag cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg	576
Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr	
180 185 190	
cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac	624
Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His	
195 200 205	
cag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag	672
Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
210 215 220	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc	732
ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct	792
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	834

<210> 81
<211> 223
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5

<400>81

ES 2 575 430 T3

Met Ser Ser Leu Ala Gly Ser Met Ala Ala Asn Lys Leu Thr Gln Ser
 1 5 10 15

Leu Phe Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly
 20 25 30

Arg Asp Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 35 40 45

Ser Gln Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser
 50 55 60

Gly Phe Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 65 70 75 80

Leu Thr Ile Ser Gly Pro Pro Ala Arg Thr Gln Val Arg Tyr Ala Gln
 85 90 95

Pro Gly Ala Pro Gly Ala Gly Thr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr
 100 105 110

Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu
 115 120 125

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
 130 135 140

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys
 145 150 155 160

Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
 165 170 175

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 180 185 190

Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
 195 200 205

Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 210 215 220

<210> 82
 <211> 780
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

ES 2 575 430 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(618)
 <223>

5

<400> 82

```

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac      48
Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp
1                               5                               10                               15

aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag      96
Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln
                               20                               25                               30

gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc      144
Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe
                               35                               40                               45

tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc      192
Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
50                               55                               60

att aaa gaa atg gac gca ttc ctg gaa acc tcc ttc tat tgc tgg atg      240
Ile Lys Glu Met Asp Ala Phe Leu Glu Thr Ser Phe Tyr Cys Trp Met
65                               70                               75                               80

tgg cag cct gaa tca cag tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg      288
Trp Gln Pro Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
                               85                               90                               95

acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg      336
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro
                               100                              105                              110

ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc      384
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
                               115                              120                              125

atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat      432
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp
130                              135                              140

ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag      480
Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
145                              150                              155                              160

agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac      528
Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
                               165                              170                              175

aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg      576
Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly
                               180                              185                              190

agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag      618
Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                               195                              200                              205

gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc      678

ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctcct      738

gtttctactt gtgctcaata aagactttat cattttatcac tg      780
    
```

10

ES 2 575 430 T3

<210> 83
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 83

Met	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Met	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Arg	Asp
1				5					10					15	
Asn	Ser	Gly	Arg	Lys	Ser	Ala	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Ser	Gln
			20					25					30		
Ala	Pro	Val	Met	Leu	Ile	Asp	Asp	Asp	Cys	Phe	Gln	Pro	Ser	Gly	Phe
		35					40					45			
Ser	Glu	Gln	Phe	Ser	Gly	Thr	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr
	50					55					60				
Ile	Lys	Glu	Met	Asp	Ala	Phe	Leu	Glu	Thr	Ser	Phe	Tyr	Cys	Trp	Met
65					70					75					80
Trp	Gln	Pro	Glu	Ser	Gln	Cys	Trp	Val	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gln	Leu
				85					90					95	
Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	Ser	Ser	Pro	Leu	Val	Thr	Leu	Phe	Pro
			100					105					110		
Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gly	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
		115					120					125			
Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Ser	Gly	Leu	Lys	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp
	130					135					140				
Gly	Ser	Thr	Ile	Ile	Gln	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Lys	Pro	Ser	Lys	Gln
145					150					155					160
Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Asp
				165					170					175	
Lys	Trp	Lys	Ser	His	Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	His	Gln	Gly
			180					185					190		
Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser			
		195					200					205			

ES 2 575 430 T3

<210> 84
 <211> 786
 <212> ADN
 5 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(624)
 10 <223>

<400> 84

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

ES 2 575 430 T3

Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
 145 150 155 160
 aag cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg 528
 Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 165 170 175
 cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac 576
 Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
 180 185 190
 cag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag 624
 Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 195 200 205
 gtcacctgaga attcctgaga tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc 684
 ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctcct 744
 gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg 786

<210> 85
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 85

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

10

ES 2 575 430 T3

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys
 130 135 140

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

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 165 170 175

Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
 180 185 190

Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 195 200 205

5 <210> 86
 <211> 783
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(621)
 <223>

<400> 86

ES 2 575 430 T3

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac 48
 Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp
 1 5 10 15

aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag 96
 Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln
 20 25 30

gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc 144
 Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe
 35 40 45

tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc 192
 Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 50 55 60

att agt gga cac cgt gca gaa cca gag gca gaa cat ttc tot ctg tgg 240
 Ile Ser Gly His Arg Ala Glu Pro Glu Ala Glu His Phe Ser Leu Trp
 65 70 75 80

cca tgc aag tca gat cct ggt tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag 288
 Pro Cys Lys Ser Asp Pro Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln
 85 90 95

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc 336
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe
 100 105 110

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc 384
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 115 120 125

ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca 432
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala
 130 135 140

gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag 480
 Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 145 150 155 160

cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct 528
 Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 165 170 175

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag 576
 Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln
 180 185 190

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag 621
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 195 200 205

gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcaccagaga cacccttcc ccagttcacc 681

ttgtgcccct gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggtcaact catcctccct 741

gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg 783

<210> 87
 <211> 206
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

ES 2 575 430 T3

<400> 87

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

Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln
20 25 30

Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
50 55 60

Ile Ser Gly His Arg Ala Glu Pro Glu Ala Glu His Phe Ser Leu Trp
65 70 75 80

Pro Cys Lys Ser Asp Pro Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln
85 90 95

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe
100 105 110

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
115 120 125

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala
130 135 140

Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
145 150 155 160

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
165 170 175

Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln
180 185 190

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
195 200 205

- 5 <210> 88
- <211> 780
- <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*

ES 2 575 430 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(618)
 <223>

5

<400> 88

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac	48
Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp	
1 5 10 15	
aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag	96
Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln	
20 25 30	
gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc	144
Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe	
35 40 45	
tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc	192
Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr	
50 55 60	
att agt cag atc cca ccc tac tct gaa gtg act cgc ttc act cgg gcc	240
Ile Ser Gln Ile Pro Pro Tyr Ser Glu Val Thr Arg Phe Thr Arg Ala	
65 70 75 80	
tgg gca gac act agc tgt tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg	288
Trp Ala Asp Thr Ser Cys Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu	
85 90 95	
acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc cgg	336
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro	
100 105 110	
ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc	384
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
115 120 125	
atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat	432
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp	
130 135 140	
ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag	480
Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln	
145 150 155 160	
agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac	528
Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp	
165 170 175	
aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg	576
Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly	
180 185 190	
agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag	618
Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
195 200 205	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctaccaccaga cacccttcc ccagttcacc	678
ttgtgcccct gaaaaccac cctggaccag ctgagaccag gcaggtcact cctcctcct	738
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	780

ES 2 575 430 T3

<210> 89
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 89

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

Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln
 20 25 30

Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe
 35 40 45

Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 50 55 60

Ile Ser Gln Ile Pro Pro Tyr Ser Glu Val Thr Arg Phe Thr Arg Ala
 65 70 75 80

Trp Ala Asp Thr Ser Cys Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
 85 90 95

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro
 100 105 110

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 115 120 125

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp
 130 135 140

Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
 145 150 155 160

Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
 165 170 175

Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly
 180 185 190

Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 195 200 205

10 <210> 90
 <211> 851
 <212> ADN

ES 2 575 430 T3

<213> *Canis familiaris*

<220>

<221> CDS

5 <222> (24)..(719)

<223>

<400> 90

agcagaatca ggggtgcctcc acc atg gcc tgg acc cac ctc ctc ctg agc ctc	53
Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu	
1 5 10	
ctg gct ctc tgc aca ggt tct gtg gcc tcc tat gtg ctg aca cag ctg	101
Leu Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu	
15 20 25	
cca tcc aaa aat gtg acc ctg aag cag ccg gcc cac atc acc tgt ggg	149
Pro Ser Lys Asn Val Thr Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly	
30 35 40	
gga gac aac att gga agt aaa agt gtt cac tgg tac cag cag aag ctg	197
Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu	
45 50 55	

10

ES 2 575 430 T3

ggc cag gcc cct gta ctg att atc tat tat gat agc agc agg ccg aca 245
 Gly Gln Ala Pro Val Leu Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr
 60 65 70

ggg atc cct gag cga ttc tcc ggc gcc aac tcg ggg aac acg gcc acc 293
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 75 80 85 90

ctg acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag gac gag gct gac tat tac tgc 341
 Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 95 100 105

cag gtg tgg gac agc agt gct ctt gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg 389
 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu
 110 115 120

acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg 437
 Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 125 130 135

ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 485
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 140 145 150

atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac 533
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 155 160 165 170

ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag 581
 Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
 175 180 185

agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac 629
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
 190 195 200

aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg 677
 Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
 205 210 215

agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 719
 Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 220 225 230

gttcccgacg cccccgccca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct 779

tgccctctat ctgggtcatt cgcaccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg 839

ttctttgttc aa 851

<210> 91
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400>91

ES 2 575 430 T3

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

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Lys Asn Val Thr
20 25 30

Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

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

Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala
85 90 95

Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115 120 125

Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130 135 140

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln
165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
195 200 205

Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
210 215 220

Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

<211> 881
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

5 <220>
<221> CDS
<222> (18)..(719)
<223>

10 <400> 92

ES 2 575 430 T3

atcagggtgc ctccacc atg gcc tgg acc cac ctc ctc ctg agc ctc ctg	50
Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu Leu	
1 5 10	
gct ctc tgc aca ggt tct gtg gcc tcc tat gtg ctg aca cag ctg cca	98
Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro	
15 20 25	
tcc aaa aat gtg acc ctg aag cag ccg gcc cac atc acc tgt ggg gga	146
Ser Lys Asn Val Thr Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly	
30 35 40	
gac aac att gga agt aaa agt gtt cac tgg tac cag cag aag ctg ggc	194
Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly	
45 50 55	
cag gcc cct gta ctg att atc tat tat gat agc agc agg ccg aca ggg	242
Gln Ala Pro Val Leu Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr Gly	
60 65 70 75	
atc cct gag cga ttc tcc gcc gcc aac tcg ggg aac acg gcc acc ctg	290
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu	
80 85 90	
acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag gac gag gct gac tat tac tgc cag	338
Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln	
95 100 105	
gtg tgg gac agc agt ggt cat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag	386
Val Trp Asp Ser Ser Gly His Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln	
110 115 120	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc	434
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe	
125 130 135	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc gcc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc	482
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
140 145 150 155	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca	530
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala	
160 165 170	
gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag	578
Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
175 180 185	
cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	626
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
190 195 200	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag	674
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln	

ES 2 575 430 T3

205	210	215	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag			719
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser			
220	225	230	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc			779
ttgtgccct gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggteact catcctcct			839
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg			881

5
 <210> 93
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 93

ES 2 575 430 T3

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

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Lys Asn Val Thr
20 25 30

Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

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

Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala
85 90 95

Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Gly His Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145 150 155 160

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

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
195 200 205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
210 215 220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230

5 <210> 94
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador

 10 <400> 94
 aattaaccct cactaaaggg 20

 <210> 95
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador T7
 20
 <400> 95
 taatacgact cactatagg 19

 <210> 96
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador
 30
 <400> 96
 ctgaccgtcc tcggtcag 18

 <210> 97
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador
 40
 <400> 97
 ccttctctc cacggtgc 18

 <210> 98
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 98
 55 tggaaccca tggcctgc 18

 <210> 99
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador

 <400> 99
 65 accgtcttct ccacggtg 18

ES 2 575 430 T3

<210> 100
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador de GAPDH

 10 <400> 100
 gggctgcttt taactctg 18

 <210> 101
 <211> 18
 15 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador de GAPDH
 20
 <400> 101
 ccaggaaatg agcttgac 18

 <210> 102
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 <400> 102
 30

 Arg Asp Tyr Gly Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 103
 <211> 17
 35 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 <400> 103

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

 40 Gly

 <210> 104
 <211> 5
 <212> PRT
 45 <213> *Mus musculus*

 <400> 104

 Asp Tyr Tyr Met Lys
 1 5
 50

 <210> 105
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 55
 <400> 105

ES 2 575 430 T3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Met Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 . 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30

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

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

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr 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 Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 130 135

5 <210> 106
 <211>9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 106

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 1 5

15 <210> 107
 <211>7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 107

20 Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
 1 5

25 <210> 108
 <211>8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 575 430 T3

<400> 108

Gln His Phe Trp Gly Thr Trp Thr
1 5

5

<210> 109

<211> 126

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10

<400> 109

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
115 120 125

15

<210> 110

<211> 411

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 110

ES 2 575 430 T3

	atgggatgga gctgtatcat gctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
	gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga agtggatgaa gcagagtcac	180
	ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaaca atgggtggtac tacctacaac	240
	cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
	cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agactacggc	360
	tacggctact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a	411
	<210> 111	
	<211> 378	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
	<400> 111	
	atgagtgtgc tcaactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt	60
	gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc	120
	atcacatgtc gagcaagtga gaatatttat agtaatttag catggtatca gcagaaacag	180
	ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca	240
	aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct	300
	gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta cttggacggt cgggtggaggc	360
10	accaccctgg aaatcaaa	378
	<210> 112	
	<211> 36	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
	<400> 112	
	actagtcgac atgggatgga gctrtatcat syctt	36
20	<210> 113	
	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
25	<400> 113	
	ggaagatcta gggaccaagg gatagacagt tgg	33
30	<210> 114	
	<211> 40	
	<212> ADN	
	<213> <i>Mus musculus</i>	
35	<400> 114	
	actagtcgac atgagtgtgc tcaactcaggt cctggscttg	40
40	<210> 115	
	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> <i>Mus musculus</i>	

ES 2 575 430 T3

<400> 115
ggtgcatgcg gatacagttg gtcagcatc 30

5 <210> 116
<211> 15
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Cebador

<400> 116
agtcacgacg ttgta 15

15 <210> 117
<211> 17
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> Cebador

<400> 117
caggaaacag ctatgac 17

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo para su uso en un método de terapia y/o profilaxis del cáncer, teniendo dicho anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD179b que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3, en donde el anticuerpo es capaz de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CD179.
2. El anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho cáncer es leucemia o linfoma.
- 10 3. El anticuerpo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
- 15 4. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla o un anticuerpo biespecífico.
- 20 5. Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 103, 104 y 102 para CDR1, CDR2 y CDR3 respectivamente y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 106, 107 y 108 para CDR1, CDR2 y CDR3 respectivamente, teniendo dicho anticuerpo inmunorreactividad a una proteína CD179b, en donde el anticuerpo es capaz de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) por células efectoras y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CD179.
- 25 6. El anticuerpo de la reivindicación 5, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 105 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 109.
- 30 7. El anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, que es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla o un anticuerpo biespecífico.
8. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para su uso en un método de tratamiento médico.
- 35 9. El anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho anticuerpo es el anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.
- 40 10. Una composición farmacéutica que comprende como componente eficaz un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.
11. Un ADN que codifica el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

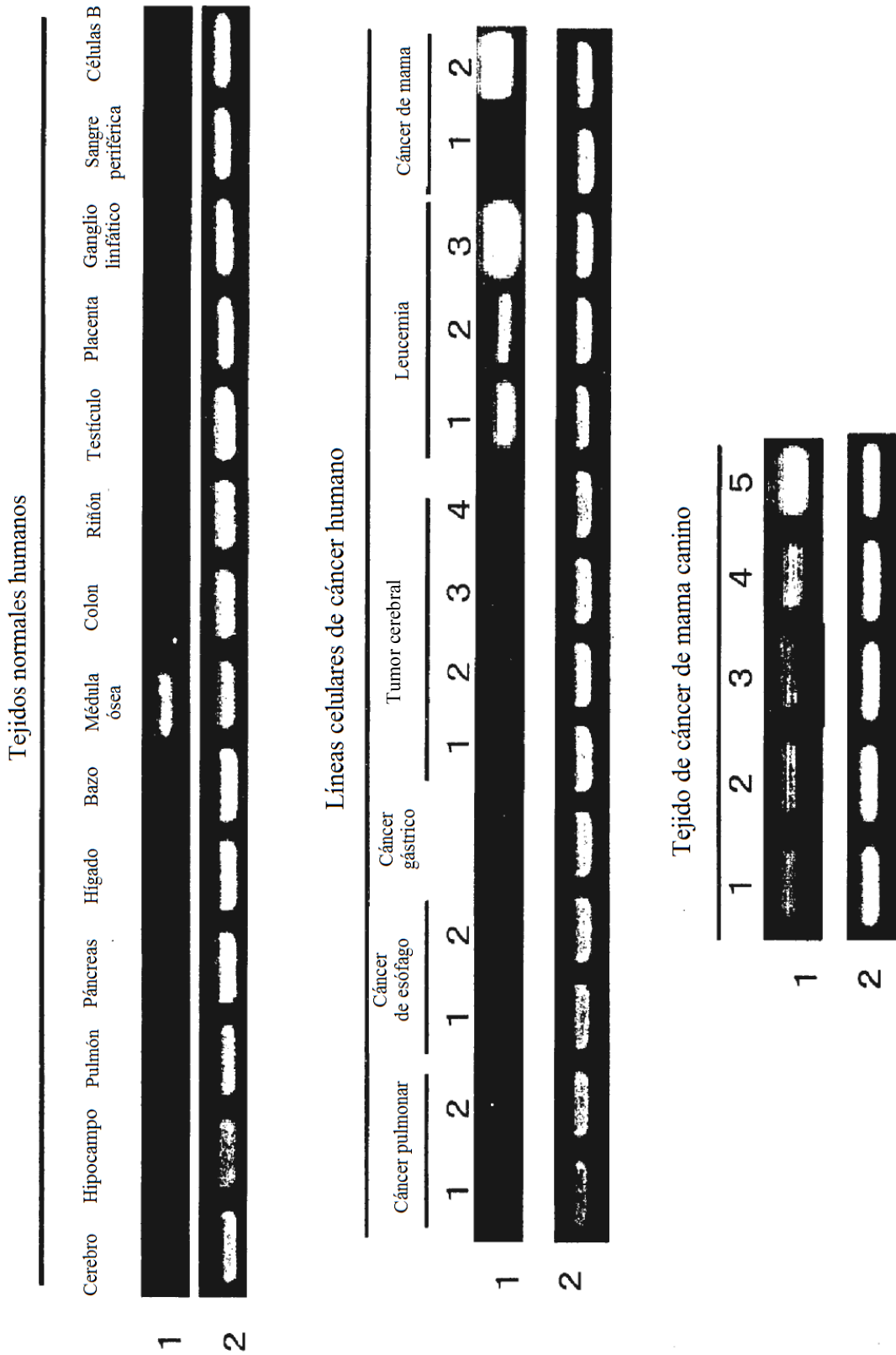


Fig.1

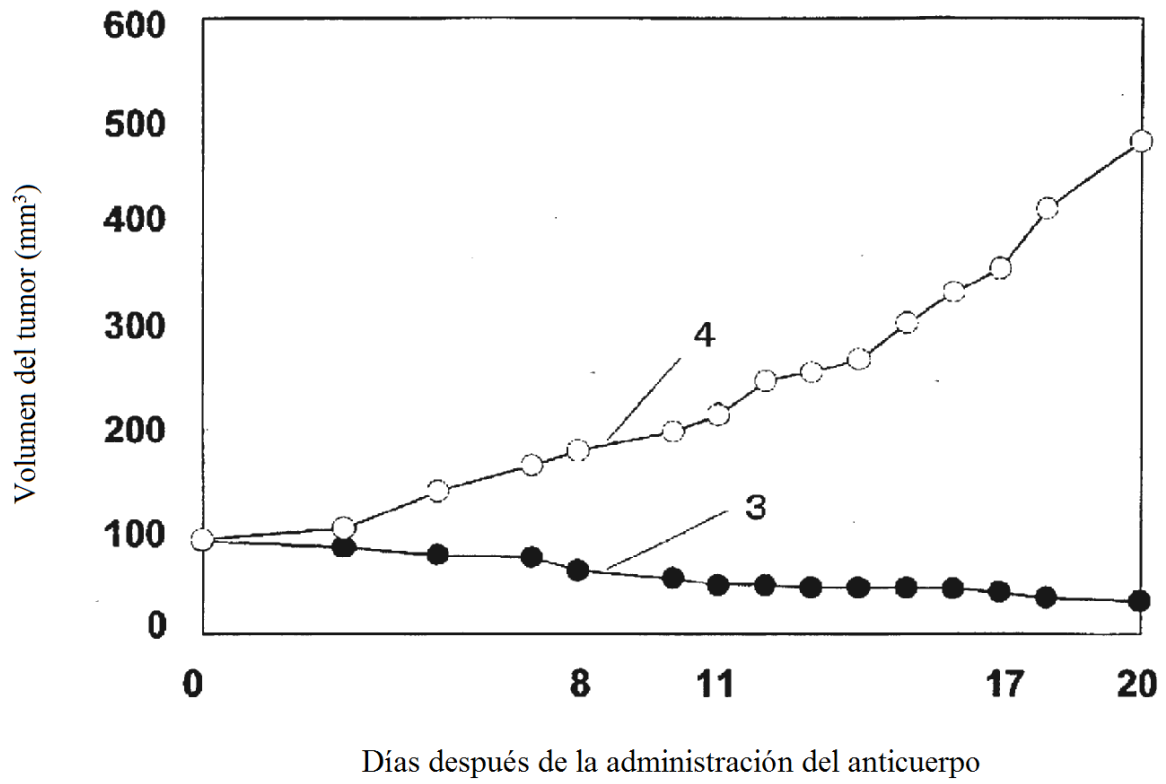


Fig.2