

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 627**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11739876 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2532365**

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

30 Prioridad:

04.02.2010 JP 2010023451

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

21.09.2016

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;
KOBAYASHI, SHINICHI;
IDO, TAKAYOSHI y
NARITA, YOSHINORI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 583 627 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/o la prevención del cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso uso farmacéutico de un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento del mismo, como agente para tratar y/o prevenir un cáncer.

10 **Antecedentes de la técnica**

El cáncer es la principal causa de muerte. El tratamiento llevado a cabo actualmente comprende principalmente tratamiento quirúrgico combinado con radioterapia y quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos procedimientos quirúrgicos y del descubrimiento de nuevos agentes anticancerosos en los últimos años, actualmente no han mejorado mucho los resultados de tratamiento contra el cáncer, excluyendo algunos tipos de cáncer. Recientes avances en la biología molecular o la inmunología del cáncer conducen a la identificación de anticuerpos que reaccionan específicamente con el cáncer, antígenos cancerosos que van a ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos, genes que codifican antígenos cancerosos, y similares. Están aumentando las demandas de tratamientos contra el cáncer específicos que se dirijan a antígenos del cáncer (Bibliografía no de patente 1).

En el tratamiento contra el cáncer, es deseable que los péptidos, polipéptidos, o proteínas reconocidos como antígenos, estén casi siempre ausentes en las células normales, pero que estén presentes específicamente en las células cancerosas, a fin de aliviar los efectos secundarios. En 1991, Boon et al., (Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica), aislaron un antígeno de melanoma humano MAGE1 reconocido por linfocitos T positivos para CD8 mediante el método de clonación de la expresión del ADNc utilizando líneas de células cancerosas autólogas y linfocitos T reactivos al cáncer (Bibliografía no de patente 2). Posteriormente, se notificó el método SEREX (identificación serológica de antígenos mediante la clonación de la expresión recombinante) que comprende identificar antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos que se producen *in vivo* en respuesta al cáncer autólogo de un paciente con cáncer mediante técnicas de clonación de la expresión génica (Bibliografía no de patente 3 y Bibliografía de patente 1). Con el uso de este método, se aislaron algunos antígenos cancerosos, que casi nunca se expresan en células normales pero que se expresan específicamente en células cancerosas (Bibliografía no de patente 4-9). Además, se llevaron a cabo ensayos clínicos con tratamientos celulares dirigidos a algunos antígenos cancerosos que utilizan inmunocitos específicamente reactivos con antígenos cancerosos, o inmunoterapias específicas del cáncer utilizando vacunas o similares que contienen antígenos cancerosos.

Mientras tanto, en los últimos años, han aparecido en todo el mundo varios medicamentos de anticuerpos dirigidos a proteínas antigénicas en células cancerosas para el tratamiento del cáncer. Los medicamentos de anticuerpos presentan algunos efectos farmacológicos como agentes terapéuticos específicos del cáncer y están de esta manera atrayendo la atención. Sin embargo, la mayoría de proteínas antigénicas a considerar como diana se expresan también en células normales, de tal manera que no solo las células cancerosas, sino también las células normales que expresan antígenos resultan también dañadas como resultado de la administración de anticuerpos. Los efectos secundarios resultantes son motivo de preocupación. Por tanto, se espera que la identificación de antígenos cancerosos que se expresan específicamente sobre la superficie de una célula cancerosa y el uso de anticuerpos que se dirigen a los antígenos cancerosos como productos farmacéuticos realizaran el tratamiento con medicamentos de anticuerpo con menores efectos secundarios.

La proteína citoplásmica y asociada con la proliferación 1 (CAPRIN-1) se expresa cuando las células normales en la fase de reposo se activan o experimentan división celular, y es una proteína intracelular conocida por formar gránulos de estrés intracelulares con ARN dentro de las células, por lo que estar implicada en el transporte de ARNm y en la regulación de la traducción. Mientras tanto, existen otros muchos nombres que representan CAPRIN-1, tales como proteína de membrana 1 anclada a GPI o proteína 1 del marcador superficial de componente de membrana (M11S1), como si se supiera que dichas proteínas fueran proteínas de membrana celular. Estos nombres se originan a partir de un informe de que la secuencia génica de CAPRIN 1 es una proteína de membrana que tiene una región de unión a GPI y se expresa en células de cáncer colorrectal (Bibliografía no de patente 10). Sin embargo, la secuencia génica de CAPRIN-1 proporcionada en este informe se reveló posteriormente que era errónea. Se ha notificado recientemente lo siguiente; es decir, la delección de un único nucleótido en la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en el GenBank o similar origina un cambio de marco, de tal manera que se pierden 80 aminoácidos en el extremo C, dando como resultado la generación de un artefacto (74 aminoácidos) que corresponde a la porción de unión a GPI en el informe previo, y adicionalmente, está presente otro error en 5' de la secuencia génica, de tal manera que se perdieron 53 aminoácidos del extremo N (Bibliografía no de patente 11). Se ha notificado también recientemente que la proteína codificada por la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en el GenBank o similar no es una proteína de membrana celular (Bibliografía no de patente 11).

Además, sobre la base del informe de la Bibliografía no de patente 10 de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, la Bibliografía de patente 2 y 3 describe que CAPRIN-1 (como proteína de membrana celular) con el nombre de M11S1 se puede usar como una diana de medicamento de anticuerpo en el tratamiento del cáncer,

aunque los ejemplos de trabajo no describen el tratamiento usando un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, como se ha notificado en la Bibliografía no de patente 11 se ha creído comúnmente desde el tiempo de la presentación de la bibliografía de patente 2 hasta la fecha que CAPRIN-1 no se expresa sobre la superficie de una célula. El contenido de las Bibliografías de patente 2 y 3 basados solo en la información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular no debe entenderse claramente como conocimiento general común de las personas expertas en la técnica. La Bibliografía de patente 4 describe un anticuerpo para la proteína M11S1 y la Bibliografía no de patente 12 describe un anticuerpo de conejo dirigido contra CAPRIN-1 que se usa para detectar CAPRIN-1.

10 Bibliografía de la técnica anterior

Bibliografía de patentes

15 Bibliografía de patentes 1: Patente de Estados Unidos N° 5698396
 Bibliografía de patentes 2: Documento US 2008/0075722
 Bibliografía de patentes 3: Documento WO 2005/100998
 Bibliografía de patentes 4: Documento WO 02/078524

Bibliografía no de patentes

20 Bibliografía no de patentes 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc.," 1997, Vol. 24, p551-519 (Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc., Japón)
 Bibliografía 2 no de patente Bruggen P. et al., Science, 254: 1643-1647 (1991)
 Bibliografía no de patentes 3: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 92: 11810-11813 (1995)
 25 Bibliografía no de patentes 4: Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997)
 Bibliografía no de patentes 5: Cancer Res., 58: 1034-1041 (1998)
 Bibliografía no de patentes 6: Int. J. Cancer, 29: 652-658 (1998)
 Bibliografía no de patentes 7: Int. J. Oncol., 14: 703-708 (1999)
 Bibliografía no de patentes 8: Cancer Res., 56: 4766-4772 (1996)
 30 Bibliografía no de patentes 9: Hum. Mol. Genet: 33-39, 1997
 Bibliografía no de patentes 10: J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995
 Bibliografía no de patentes 11: J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004
 Bibliografía no de patentes 12: Kolobova E. et al, Exp. Cell Res., 315: 542-555 (2009)

35 Sumario de la invención

Problema que va a resolver la invención

40 Los objetivos de la presente invención son identificar una proteína antigénica cancerosa expresada específicamente sobre la superficie de una célula cancerosa para proporcionar el uso de un anticuerpo dirigido contra la proteína antigénica cancerosa como agente para tratar y/o prevenir un cáncer.

Medios para resolver el problema

45 Como resultado de intensos estudios, los presentes inventores han obtenido ahora un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo existente en sueros procedentes de perros con cáncer de mama mediante el método SEREX utilizando bibliotecas de ADN preparadas a partir de tejidos de testículos de perros y sueros de perros con cáncer de mama. Los presente inventores han preparado ahora además proteínas CAPRIN 1 que tienen las secuencias de aminoácidos de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30 y los anticuerpos contra dichas proteínas
 50 CAPRIN-1 basándose en los genes de perros obtenidos y los correspondientes genes homólogos de seres humanos, ganado, caballos, ratones, y pollos. De esta manera, los presente inventores han descubierto ahora que CAPRIN-1 se expresa específicamente en cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, y células de cáncer renal, y que una porción de la proteína CAPRIN-1 se expresa específicamente sobre la superficie de cada célula cancerosa. Los presentes inventores han descubierto ahora de esta manera que un anticuerpo o anticuerpos
 55 contra la porción de CAPRIN-1 expresada sobre la superficie de cada célula cancerosa es/son citotóxico(s) para las células cancerosas que expresan CAPRIN-1. Sobre la base de estos hallazgos, se completó la presente invención como se describe a continuación.

60 La presente invención proporciona anticuerpos, fragmentos, composiciones y combinaciones farmacéuticas, y agentes antitumorales para su uso tal como se define en las reivindicaciones. En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer que comprende, como principio activo, un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un polipéptido parcial de CAPRIN-1 en el que CAPRIN-1 está representado por cualquiera las secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30 y comprende
 65 la secuencia de aminoácidos representada en la SEC ID NO: 69 o 70 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 o 70.

En una realización, el cáncer anterior es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, o cáncer renal.

5 En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.

En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo monocatenario, o anticuerpo biespecífico.

10 En otra realización, el anticuerpo anterior es un anticuerpo que se une a un polipéptido o fragmento del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 69 o 70 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferentemente 85 % o más, más preferentemente 90 % o más, e incluso más preferentemente 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 o 70.

15 En otra realización, el anticuerpo es uno cualquiera de los siguientes anticuerpos (a) a (f) que tienen reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1, o la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer se caracteriza por comprender dicho anticuerpo como principio activo:

- 20 (a) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 44, 45 y 46;
- (b) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 52, 53 y 54;
- (c) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 60, 61 y 62;
- 25 (d) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 73, 74, y 75 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 77, 78 y 79;
- (e) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 81, 82, y 83 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 85, 86 y 87; y
- 30 (f) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 89, 90, y 91 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 93, 94, y 95.

Efectos de la invención

Efectos de la invención

35 El anticuerpo CAPRIN-1 usado en la presente invención es citotóxico para células cancerosas. Como tal, el anticuerpo contra CAPRIN-1 es útil para tratar o prevenir cánceres.

Breve descripción de los dibujos

40 La Fig. 1 muestra los modelos de expresión de genes que codifican las proteínas CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas de células tumorales. La Referencia n.º 1 indica los modelos de expresión de genes que codifican las proteínas CAPRIN-1, y la referencia n.º 2 indica los modelos de expresión de los genes GAPDH.

45 La Fig. 2 muestra la citotoxicidad a la línea de células de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa CAPRIN-1 mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra CAPRIN-1 (n.º 1, n.º 2 y n.º 3) que son reactivos con las superficies de las células cancerosas. La referencia 3 indica la actividad presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal n.º 1 dirigido contra CAPRIN 1. La referencia 4 indica la actividad presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal n.º 1 dirigido contra CAPRIN 2. La referencia 5 indica la actividad presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal n.º 1 dirigido contra CAPRIN 3. La referencia n.º 6 indica la actividad presentada cuando se añadió PBS en vez de los anticuerpos.

50 La Fig. 3 muestra que los efectos antitumorales de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CAPRIN-1 (n.º 1, n.º 2 y n.º 3), que son reactivos con las superficies de las células cancerosas, en ratones Balb/c, en los que se trasplantó la línea de células de cáncer de mama 4T1 que expresaba CAPRIN-1. La referencia n.º 7 indica el tamaño del tumor de los ratones a los cuales se administró el anticuerpo monoclonal n.º 1 dirigido contra CAPRIN-1. La referencia n.º 8 indica el tamaño del tumor de los ratones a los cuales se administró el anticuerpo monoclonal n.º 2 dirigido contra CAPRIN-1. La referencia n.º 9 indica el tamaño del tumor de los ratones a los cuales se administró el anticuerpo monoclonal n.º 3 dirigido contra CAPRIN-1. La referencia n.º 10 indica el tamaño del tumor de los ratones a los cuales se administró PBS en vez de los anticuerpos.

60 Modo para realizar la invención

La actividad antitumoral de un anticuerpo contra un polipéptido representado por cualquiera de las secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30 usadas en la presente invención se puede evaluar examinando *in vivo* la supresión del crecimiento tumoral en animales con cáncer, o examinando, si el anticuerpo presenta o no citotoxicidad mediante inmunocitos o complementos en células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*, como se describe posteriormente.

65

En el contexto, las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican proteínas que comprenden las secuencias de aminoácidos de número par (es decir, las SEQ ID NOS: 2, 4, 6...28, 30) de las SEQ ID NOS: 2 a 30 se representan por las secuencias de número impar (es decir, las SEQ ID NOS: 1, 3, 5...27,29) de las SEQ ID NOS: 1 a 29.

Las secuencias de aminoácidos que están representadas por las SEQ ID NOS: 6, 8, 10, 12, y 14 en el Listado de secuencias descrito en el presente documento son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como polipéptidos, que se unen a anticuerpos específicamente existentes en suero procedente de un perro con cáncer, mediante el método SEREX utilizando una biblioteca de ADNc procedente de tejido de testículo de perro y el suero de un perro con cáncer de mama. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 2 y 4 son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como homólogos humanos. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de ganado. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN 1 aislada como homólogo de caballo. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 20 a 28 son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como homólogos de ratón. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 30 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de pollo (véase el Ejemplo 1 descrito posteriormente). Se sabe que CAPRIN-1 se expresa cuando las células normales en la fase de reposo se activan o dan lugar a la división celular.

Se sabía que CAPRIN-1 no se expresaba sobre superficies celulares. Sin embargo, como resultado del examen de los presentes inventores, se ha revelado ahora que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa sobre las superficies de diversas células cancerosas. Se ha revelado ahora de esta manera que un anticuerpo que reconoce un polipéptido parcial de la proteína CAPRIN-1, que comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 69 o 70 y que está contenida en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferentemente 85 % o más, más preferentemente 90 % o más, e incluso más preferentemente 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 o 70, presenta actividad antitumoral. Los ejemplos del anticuerpo de la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a un fragmento de la proteína CAPRIN-1 anterior y presentan actividad antitumoral.

El anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 anteriormente descrito usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo siempre que pueda presentar actividad antitumoral. Los ejemplos de dichos anticuerpos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, y anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos humanos, y sus fragmentos, tales como Fab, F(ab')₂ y Fv. Estos anticuerpos y sus fragmentos se pueden preparar mediante métodos conocidos de los expertos en la materia. En la presente invención, los anticuerpos que tienen reactividad inmunológica con proteínas CAPRIN-1 o sus polipéptidos parciales (esto es, la unión a las proteínas CAPRIN-1 mediante reacción antígeno-anticuerpo) y se desean preferentemente anticuerpos capaces de unirse específicamente a las proteínas CAPRIN-1. Preferentemente, son anticuerpos monoclonales. Se pueden usar también anticuerpos policlonales siempre que se puedan producir de forma estable. También, cuando un sujeto es un ser humano, se desean anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados a fin de evitar o suprimir el rechazo.

El término "unirse específicamente a la proteína CAPRIN-1" como se usa en el presente documento significa que el anticuerpo se une específicamente a una proteína CAPRIN-1, pero no se une sustancialmente a proteínas diferentes que la proteína CAPRIN-1.

La actividad antitumoral de un anticuerpo que se puede usar en la presente invención puede evaluarse como se describe a continuación examinando *in vivo* la supresión del crecimiento tumoral en animales con cáncer, o examinando si presentan o no *in vitro* una actividad de citotoxicidad, que está mediada por inmunocitos o complementos, de las células tumorales que expresan el polipéptido.

Además, los ejemplos de sujeto para el tratamiento y/o la prevención del cáncer en la presente invención incluyen mamíferos, tales como seres humanos, mascotas, animales domésticos y animales de competición. Un sujeto preferible es un ser humano.

A continuación se describe la preparación de antígenos y anticuerpos y composiciones farmacéuticas que se refieren a la presente invención.

<Preparación de antígenos para la preparación de anticuerpos>

Las proteínas o sus fragmentos se van a usar como antígenos sensibilizantes para obtener anticuerpos dirigidos contra CAPRIN-1 usados en la presente invención, pueden obtenerse de cualquier especie animal sin limitación concreta, tal como seres humanos, perros, ganado, caballos ratones, ratas y pollos. Sin embargo, las proteínas o sus fragmentos se seleccionan preferentemente teniendo en cuenta la compatibilidad con las células progenitoras

usadas para la fusión celular. En general, se prefieren proteínas derivadas de mamíferos, en particular, se prefiere una proteína derivada de ser humano. Por ejemplo, cuando CAPRIN-1 es CAPRIN-1 humana, se puede usar la proteína CAPRIN-1 humana, uno de sus péptidos parciales o las células que expresan CAPRIN-1 humana.

- 5 Se pueden obtener las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 humana y sus homólogos accediendo al GenBank (NCBI, EE.UU.) y utilizando un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90: 5873-5877 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997).

- 10 En la presente invención, sobre la base de la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 1 o 3) o la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 2 o 4) de CAPRIN-1 humana, un ácido nucleico diana o una proteína diana comprende una secuencia que tiene 70 % a 100 % preferentemente 80 % a 100 %, más preferentemente 90 % a 100 %, incluso más preferentemente 95 % a 100 % (por ejemplo, 97 % a 100 %, 98 % a 100 %, 99 % a 100 %, o 99,5 % a 100 %) de identidad de la secuencia con la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos del ORF o la parte madura de CAPRIN-1 humana. Como se usa en el presente documento, el término " % de identidad de la secuencia" se refiere a un porcentaje (%) de aminoácidos idénticos (o nucleótidos) relativo al número total de aminoácidos (o nucleótidos), cuando dos secuencias se alinean para conseguir la similitud más elevada con o sin introducción de huecos.

- 20 La longitud de un fragmento de la proteína CAPRIN-1 varía desde la longitud de aminoácidos de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, a una menor longitud que la longitud completa de la proteína. El término "epítipo" se refiere a un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferentemente en seres humanos, y la unidad mínima del epítipo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, por ejemplo, 8 a 11 aminoácidos. El anticuerpo de la presente invención se caracteriza por reconocer un fragmento que consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 69 o 70 contenida en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferentemente 85 % o más, más preferentemente 90 % o más, y más preferentemente 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 o 70.

- 30 Los polipéptidos que comprenden la proteína CAPRIN-1 anteriormente mencionada o los péptidos parciales de la proteína, pueden sintetizarse mediante un método de síntesis química, tal como el método Fmoc (método del fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (método del t-butiloxycarbonilo) (Editada por The Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN (Japón), 1981). Alternativamente, los polipéptidos anteriormente mencionados pueden también sintetizarse mediante métodos convencionales usando diversos sintetizadores peptídicos comercialmente disponibles. Además, con el uso de técnicas de ingeniería genética conocidas (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons), se preparó un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior y se incorporó a continuación en un vector de expresión, que se introdujo posteriormente en una célula hospedadora a fin de producir un polipéptido de interés en la célula hospedadora, y a continuación recuperar esta.

- 45 Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos anteriores pueden prepararse fácilmente mediante técnicas de ingeniería genética conocidas o técnicas convencionales que utilizan un sintetizador de ácido nucleico comercialmente disponible. Por ejemplo, se puede preparar ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 mediante la PCR utilizando un ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADN, como un molde y una pareja de cebadores diseñada para ser capaz de amplificar la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1. Se pueden determinar adecuadamente las condiciones de la PCR. Por ejemplo, las condiciones de la PCR comprenden llevar a cabo 30 ciclos del ciclo de reacción de: desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos; hibridación a 55 °C durante 30 segundos a 1 minuto; y extensión a 72 °C durante 2 minutos, utilizando una ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, polimerasa Taq p polimerasa Pfu) y un tampón de la PCR que contiene Mg²⁺, seguido por reacción a 72 °C durante 7 minutos. Sin embargo, las condiciones de la PCR no están limitadas al anterior ejemplo. Las técnicas, condiciones, y similares de la PCR se describen en Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons (particularmente el capítulo 15).

- 60 También, sobre la base de la información de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NOS: 1 a 30 en el Listado de secuencias descrito en el presente documento, se preparan sondas o cebadores adecuados, y a continuación se selecciona una biblioteca de ADNc de un ser humano o similar usándolos, de tal manera que se puede aislar el ADN deseado. Una biblioteca de ADNc se construye preferentemente a partir de células, órganos o tejidos, que expresan proteínas que tienen secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30. Los ejemplos de dichas células o tejidos incluyen células o tejidos derivadas de testículos, y cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, y similar. Una persona experta en la técnica conoce procedimientos tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la selección de una biblioteca de ADNc y la clonación de genes diana y se pueden llevar a cabo mediante los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular

Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Ausebel et al., (anterior), y similares. Se puede obtener ADN que codifica una proteína CAPRIN-1 humana o uno de sus péptidos parciales a partir del ADN obtenido de esta manera.

5 Las células hospedadoras pueden ser cualesquiera células, siempre que puedan expresar el polipéptido anteriormente mencionado. Los ejemplos de células procariontas incluyen, pero no de forma limitativa, *Escherichia coli* y similares. Los ejemplos de células eucariotas incluyen, pero no de forma limitativa, células de mamíferos, tales como células de riñón de mono (COS 1) y células de ovario de hámster chino (CHO), línea de células de feto humano (HEK293), línea de células de piel de feto de ratón (NIH3T3), células de levadura tales como de levadura en
10 ciernes y levadura de fisión, células del gusano de seda, y oocitos de *Xenopus*.

Cuando se usan células procariontas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en el presente documento contiene un origen replicable en las células procariontas, un promotor, un sitio de múltiple clonación, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrofo, y similares. Los ejemplos del vector
15 de expresión de *Escherichia coli* incluyen un vector basado en pUC, un sistema de expresión pBluescript II, un sistema de expresión pET, y un sistema de expresión pGEX. El ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión; las células hospedadoras procariontas se transforman con el vector, las células transformadas obtenidas de esta manera se cultivan, y de esta manera, el polipéptido codificado por el ADN puede expresarse en células hospedadoras procariontas. En este momento, el polipéptido puede expresarse también como
20 una proteína fusión con otra proteína.

Cuando se usan células procariontas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en el presente documento es un vector de expresión para células eucariotas, que contiene un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de poli(A) adición, y similares. Los ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8,
25 pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, EBV vector, pRS, pcDNA3, y pYES2. De una manera similar a lo anterior, el ADN que codifica en anterior polipéptido se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras eucariotas se transforman con el vector, las células transformadas obtenidas de esta manera se cultivan, y de esta manera el polipéptido codificado por el ADN se puede expresar en células hospedadoras eucariotas. Cuando se usan pIND/VS-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-Cl, o similares como un vector de
30 expresión, el anterior polipéptido se puede expresar como una proteína de fusión a la cual se ha añadido una etiqueta entre varias etiquetas como una etiqueta His (por ejemplo, (His)₆-(His)₁₀), una etiqueta FLAG, una etiqueta myc, una etiqueta HA, y GFP.

Para la introducción de un vector de expresión en células hospedadoras, se puede emplear un método conocido, tal como electroporación, un método con fosfato de calcio, un método con liposomas, un método con dextrano DEAE,
35 microinyección, infección vírica, lipofección, y unión a un péptido permeable a la membrana celular.

El polipéptido de interés se puede aislar y purificar a partir de células hospedadoras mediante una combinación de procedimientos de separación conocidos. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no de forma
40 limitativa, el tratamiento con un agente desnaturizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonicación, digestión enzimática, desalación o fraccionamiento del disolvente y precipitación, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, centrado isoeléctrico, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía en fase inversa.

45 <Estructura del anticuerpo>

Un anticuerpo es una glicoproteína heteromultimérica que contiene generalmente al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Entre los anticuerpos diferentes de IgM está una glicoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa compuesta por dos cadenas ligeras idénticas (L) y dos cadenas pesadas idénticas (H).
50 Normalmente, cada cadena ligera se conecta a una cadena pesada mediante un enlace covalente disulfuro, sin embargo, el número de enlaces disulfuro entre cadenas pesadas de diversos isotipos de inmunoglobulina varía. Cada cadena pesada o cada cadena ligera tiene también un enlace disulfuro intracadena. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) o un extremo seguido por algunas regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) y tiene una región constante en un extremo opuesto al otro extremo. La región constante de una cadena ligera se alinea con la primera región constante de una cadena pesada, y un dominio variable se alinea con un dominio variable de la cadena pesada. Una región específica de un dominio variable de anticuerpo presenta variabilidad específica que está referida a una región determinante de la complementariedad (CDR) de tal manera que proporciona especificidad de unión al anticuerpo. Una parte de la región variable, que se conserva relativamente, se refiere a una región marco (FR). Los dominios variables de la cadena pesada y la cadena
60 ligera completos contienen por separado cuatro FR ligados mediante tres CDR. Los tres CDR en una cadena pesada se refieren a CDRH1, CDRH2, y CDRH3 en este orden a partir del extremo N. De forma similar, en el caso de una cadena ligera, los CDR se refieren a CDRL1, CDRL2, y CDRL3. CDRH3 es el más importante para la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. También, los CDR de cada cadena se retienen juntos en un estado de estar adyacentes entre sí debido a las regiones FR, que contribuyen a la formación del sitio de unión a
65 antígeno del anticuerpo junto con los CDR de la otra cadena. Una región constante no contribuye directamente a la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero presenta diversas funciones efectoras, tales como la implicación de la

citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis mediante la unión a un receptor Fc γ y la tasa de vida media/supresión mediante un receptor Fc de neonato (FcRn), y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mediante un constituyente C1q de la cascada del complemento.

5 <Preparación del anticuerpo>

El término "anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1" como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo que tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 de longitud completa o fragmento del mismo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "reactividad inmunológica" se refiere a la propiedad de unión *in vivo* de un anticuerpo a un antígeno de CAPRIN-1. A través de dicha unión *in vivo*, se presenta la función de daño tumoral (por ejemplo, muerte, supresión, o degeneración). De forma específica, el anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo, siempre que se una a la proteína CAPRIN-1 con el fin de ser capaz de dañar el tumor, tal como leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer renal, o cáncer colorrectal.

15 Los ejemplos de un anticuerpo incluyen un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo sintético, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario, y un fragmento de anticuerpo (por ejemplo., Fab y F(ab')₂). También, un anticuerpo puede ser una molécula de inmunoglobulina de cualquier clase tal como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, e IgY, o cualquier subclase tal como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2.

20 El anticuerpo puede modificarse por, además de glicosilación, acetilación, formilación, amidación, fosforilación, pegilación (PEG), o similares.

25 Diversos ejemplos de preparación de anticuerpos son como se describe a continuación.

30 Cuando el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, la línea de células SK-BR-3 de cáncer de mama que expresa CAPRIN-1 se administra a un ratón para la inmunización, se extrae el bazo del ratón, se separan las células, y a continuación las células y las células de mieloma de ratón se fusionan. De entre las células de fusión obtenidas de esta manera (hibridomas), se selecciona un clon que produce un anticuerpo que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas. Se aísla un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas, se cultiva el hibridoma, y a continuación se purifica un anticuerpo procedente del sobrenadante del cultivo mediante purificación general por afinidad, de tal manera que se pueda producir el anticuerpo.

35 Se puede preparar también el hibridoma productor de un anticuerpo monoclonal como se describe a continuación, por ejemplo. En primer lugar, se inmuniza un animal con un antígeno sensibilizante de acuerdo con un método conocido. Se lleva a cabo un método general inyectando un agente sensibilizante a un mamífero por vía intraperitoneal o subcutánea. Específicamente, un agente sensibilizante se diluye con PBS (solución salina tamponada con fosfato), solución salina, o similar en una cantidad adecuada, seguido por suspensión. Lo resultante, se mezcla a continuación con una cantidad adecuada de un adyuvante general, según sea necesario, tal como un adyuvante completo de Freund. Tras el emulsionamiento, la solución se administró a un mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Además, se puede usar también un transportador adecuado tras la inmunización con un agente sensibilizante.

40 Se inmunizó un mamífero como se ha descrito anteriormente. Tras la confirmación de un aumento en el nivel de anticuerpo en suero deseado, se recogieron las células inmunizadas procedentes del mamífero y a continuación se sometieron a fusión celular. Las células inmunizadas preferibles son particularmente esplenocitos.

45 Se usan células de mieloma de mamífero como las otras células progenitoras para fusionarse con las células inmunizadas. Como células de mieloma, se usan preferentemente diversas líneas de células 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), NS1 (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, 1. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323), y R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133).

50 Se puede llevar a cabo la fusión de la célula inmunizada y la célula de mieloma de acuerdo básicamente con un método conocido tal como la técnica de Kohler y Milstein (Kohler, G. y Milstein, C. Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46), por ejemplo.

55 Más específicamente, la anterior fusión celular se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un acelerador de la fusión celular en un medio de cultivo nutriente normal. Como este acelerador de fusión, se usa polietilenglicol (PEG), virus Sendai (HVJ) o similar. Si se desea, se puede añadir un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido y usarse a fin de potenciar la eficacia de fusión.

La relación de las células inmunizadas a las células de mieloma que se utiliza en el presente documento se puede seleccionar de forma arbitraria. Por ejemplo, el número de células inmunizadas que se usan preferentemente es de una a diez veces el número de células de mieloma. Como medio de cultivo que se va a usar para la fusión celular anteriormente mencionada, un medio de cultivo RPMI1640 adecuado para la proliferación de la línea de células de mieloma anteriormente mencionada, se pueden usar un medio de cultivo MEM, y otros medios de cultivo usualmente utilizados para cultivar este tipo de célula. Además, se puede usar líquido que sea suplementario al suero de feto de bovino (FCS) junto con el mismo.

Se puede llevar a cabo la fusión celular agitando vigorosamente cantidades predeterminadas de las anteriores células inmunizadas y las células de mieloma en el anterior medio de cultivo, y se añade usualmente una solución de PEG (que tenga, por ejemplo, un peso molecular promedio que varíe entre aproximadamente 1000 a 6000) precalentado a aproximadamente 37 °C a una concentración de 30 %-60 % (p/v) y se mezcla, formando por tanto un cultivo que contiene los hibridomas de interés. A continuación, se añade sucesivamente un medio de cultivo adecuado al cultivo obtenido de esta manera, que a continuación se centrifuga para eliminar el sobrenadante, y este procedimiento se repitió para eliminar el agente de fusión celular o similar que no es preferible para el crecimiento de hibridomas.

Los hibridomas obtenidos de esta manera se cultivaron para la selección en un medio de cultivo usual (por ejemplo, un medio de cultivo HAT que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). El cultivo en este medio de cultivo HAT se continúa durante un periodo de tiempo suficiente (normalmente varios días a varias semanas) de tal manera que las células (células no fusionadas) diferentes a los hibridomas diana mueren. Posteriormente, la selección y la clonación individual del hibridoma que produce un anticuerpo de interés se llevan a cabo usando el método general de dilución limitante.

Los anteriores hibridomas se obtienen inmunizando un animal no humano con un antígeno. Además de este método, los hibridomas que producen un anticuerpo humano que tiene la actividad deseada (por ejemplo, la actividad de suprimir la proliferación celular) pueden obtenerse también sensibilizando *in vitro* linfocitos humanos, tales como linfocitos humanos que se han infectado con el virus EB, con una proteína, una célula que expresa una proteína, o uno de sus lisados, seguido por la fusión de estos linfocitos sensibilizados con células de mieloma derivadas de ser humano que tienen la capacidad de dividirse permanentemente, tales como U266 (n.º de acceso TIB 196).

El hibridoma preparado de esta manera que produce un anticuerpo monoclonal de interés puede pasarse a un medio de cultivo general y se puede almacenar en nitrógeno líquido durante un largo periodo de tiempo.

Específicamente, se puede preparar un hibridoma inmunizando mediante un método de inmunización general que utiliza, como antígeno sensibilizante, un antígeno o una célula deseados que expresa el antígeno deseado, fusionar la célula inmunizada obtenida de esta manera con una célula progenitora conocida mediante un método general de fusión celular, y a continuación seleccionar la célula productora del anticuerpo monoclonal (es decir, un hibridoma) mediante un método de selección general.

Otro ejemplo de un anticuerpo que se puede usar en la presente invención es un anticuerpo policlonal. Se puede obtener un anticuerpo policlonal como se describe a continuación, por ejemplo.

Un animal pequeño, tal como un ratón, un ratón productos de anticuerpos humanos, o un conejo, se inmuniza con una proteína CAPRI-1 natural, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en un microorganismo tal como *Escherichia coli* en la forma de una proteína de fusión, o similar, o uno de sus péptidos parciales, y a continuación se obtiene el suero. El suero se purifica mediante precipitación con sulfato de amonio, columna de proteína A, columna de proteína G, cromatografía de intercambio iónico mediante DEAE, columna de afinidad a la cual se ha acoplado la proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético, o similar, de tal manera que se puede preparar un anticuerpo policlonal.

Como reactor productor de anticuerpos humanos, se conocen, por ejemplo, un ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) y un ratón Xeno (Amgen) (por ejemplo., Publicaciones de Patente Internacional WO 02/43478 y WO 02/092812). Cuando dicho ratón se inmuniza con una proteína CAPRIN-1 o fragmento del mismo, se puede obtener un anticuerpo policlonal humano a partir de sangre. También, se recogen esplenocitos a partir del ratón inmunizado y a continuación se pueden preparar anticuerpos monoclonales mediante un método para fusión con células de mieloma.

Se puede preparar un antígeno de acuerdo con un método que utiliza células animales (Publicación de Patente JP (Kohyo) N.º 2007-530068) o, por ejemplo, baculovirus (por ejemplo, Publicación de Patente Internacional WO 98/46777). Cuando un antígeno tiene una inmunogenicidad baja, el antígeno puede unirse a una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina, y a continuación se lleva a cabo la inmunización.

Además, se clonó un gen del anticuerpo a partir de dicho hibridoma y se incorporó a continuación en un vector adecuado. El vector se introdujo a continuación en un hospedador, y a continuación, el anticuerpo producido se recombinó genéticamente utilizando las técnicas de recombinación génica que se pueden usar (por ejemplo., véanse

Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Publicado en Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, el ADNc de una región variable (región V) de un anticuerpo se sintetiza a partir del ARNm del hibridoma usando la transcriptasa inversa. Cuando se puede obtener el ADN que codifica la región V de un anticuerpo de interés, este ADN se ligó al ADN que codificaba la región constante (región C) de un anticuerpo deseado, y a continuación el producto de fusión resultante se incorporó en un vector de expresión. Alternativamente, el ADN que codifica la región V de un anticuerpo se puede incorporar en un vector de expresión que contiene el ADN de la región C de un anticuerpo. En este momento, el ADN se puede incorporar en un vector de expresión de tal manera que se expresa bajo el control de las regiones control de la expresión, tales como un potenciador y un promotor. A continuación, las células hospedadoras se transformaron con el vector de expresión, de tal manera que se puede expresar el anticuerpo.

El anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 de la presente invención es preferentemente un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, el anticuerpo dirigido contra CAPRIN 1 puede ser también por ejemplo un anticuerpo policlonal o un anticuerpo modificado genéticamente (por ejemplo, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado).

Los ejemplos de un anticuerpo monoclonal incluyen anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales de animales no humanos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, y un anticuerpo monoclonal de pollo), y anticuerpos monoclonales quiméricos. Se puede preparar un anticuerpo monoclonal cultivando un hibridoma obtenido mediante fusión celular de un esplenocito procedente de un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón productor de anticuerpos humanos, un pollo, o un conejo) inmunizado con una proteína CAPRIN-1, con una célula de mieloma. Se preparó un anticuerpo quimérico combinando las secuencias de diferentes animales, tales como un anticuerpo que comprende las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo humano. Se puede preparar un anticuerpo quimérico usando un método conocido. Por ejemplo, se puede obtener un anticuerpo quimérico ligando el ADN que codifica una región V del anticuerpo con el ADN que codifica la región C del anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, y a continuación introduciendo el vector en un hospedador para la producción del anticuerpo quimérico. En los Ejemplos descritos posteriormente, se prepararon anticuerpos monoclonales de ser humano-pollo quiméricos y de esta manera se confirmaron sus efectos antitumorales. Estos anticuerpos monoclonales comprenden una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47, en la que la región VH comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41, y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, y la región VL comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45, y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46.

Los ejemplos de un anticuerpo policlonal incluyen un anticuerpo obtenido inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con una proteína CAPRIN-1.

Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado que se denomina también anticuerpo humano reformado. Se puede construir un anticuerpo humanizado trasplantando CDR de un anticuerpo procedente de un animal inmunizado en las regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo humano. Son también conocidas por tanto las técnicas generales de recombinación génica.

Específicamente, las secuencias de ADN diseñadas para tener cada una de las CDR de un anticuerpo de ratón o pollo ligadas a cada una de las regiones marco (FR) de un anticuerpo humano se sintetizan mediante el método de la PCR de diversos oligonucleótidos, que se preparan por ejemplo de tal manera que tienen porciones solapantes en sus partes terminales. Se puede obtener un anticuerpo humanizado ligando de esta manera el ADN obtenido de esta manera al ADN que codifica la región constante de un anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, introduciendo el vector en un hospedador, y dando lugar de esta manera a que el hospedador produzca el producto génico (véanse Publicación de Patente Europea N.º 239400 y Publicación de Patente Internacional WO 96/02576). Dado que las FR de un anticuerpo humano, están ligadas mediante las CDR, se seleccionan las FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de la complementariedad. Si es necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de la complementariedad adecuadas de un anticuerpo humano reformado, se pueden sustituir los aminoácidos de las regiones marco de una región variable de un anticuerpo variable (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). Además, los aminoácidos de las FR pueden estar sustituidos por aquellos de las regiones marco de diversos anticuerpos humanos (véase Publicación de Patente Internacional WO 99/51743).

Como las regiones marco (FR) de un anticuerpo humano, que están ligadas mediante las CDR, se seleccionan las FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de la complementariedad. Si es necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de la complementariedad adecuadas de un anticuerpo humano reformado, se pueden sustituir los aminoácidos de las regiones marco de una región variable de un anticuerpo variable (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856).

Tras la preparación de un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, los aminoácidos en una región variable (por ejemplo, FR) o una región constante, pueden estar sustituidos con otros aminoácidos.

5 La sustitución de aminoácidos es una sustitución de, por ejemplo, menos de 15, menos de 10, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos aminoácidos y es preferentemente una sustitución de 1 a 5 aminoácidos, y más preferentemente 1 o 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo no sustituido. La sustitución es deseablemente una sustitución de un(os) aminoácido(s) conservativo(s) entre los aminoácidos que tienen propiedades análogas tales como carga eléctrica, cadena secundaria, polaridad, y aromaticidad. Los aminoácidos que tienen propiedades análogas se pueden clasificar 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).

Los ejemplos de un producto de anticuerpo modificado incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). Las sustancias que se van a unir en el producto de anticuerpos modificado de la presente invención no están limitadas. Dicho producto de anticuerpo modificado puede obtenerse sometiendo el anticuerpo obtenido de esta manera a modificación química. Se han establecido ya, por tanto, métodos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "funcionalmente equivalente" se refiere al de un anticuerpo sujeto que tiene una actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo de la presente invención, y se refiere específicamente a la de un anticuerpo sujeto que tiene la función de afectar negativamente al tumor sin producir, por ejemplo, esencialmente rechazo tras su aplicación a un ser humano. Un ejemplo de dicha actividad incluye una actividad de suprimir la proliferación celular o una actividad de unión.

Como método bien conocido por las personas expertas para la preparación de un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido, se conoce un método para introducir una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, las personas expertas en la materia pueden preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención introduciendo adecuadamente una mutación en el anticuerpo usando mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ., and Smith, M. (1983) *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W. and Fritz, HJ., (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766), por ejemplo.

Se puede obtener un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por el anterior anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 mediante un método conocido por personas expertas en la materia. Por ejemplo, se puede obtener dicho anticuerpo mediante un método que implica determinar un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocido por un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1, mediante un método general (por ejemplo, un cartografiado de epítipos) y a continuación preparar un anticuerpo utilizando un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo como un inmunógeno, o un método que implica determinar un epítipo de dicho anticuerpo preparado mediante un método general, y a continuación seleccionar un anticuerpo que tiene el epítipo idéntico con el de un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1. Como se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a, en un mamífero y preferentemente un ser humano, un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad. Su unidad de tamaño mínimo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, y preferentemente 8 a 11 aminoácidos.

La constante de afinidad K_a (k_{on}/k_{off}) del anticuerpo de la presente invención es preferentemente 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 $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

El anticuerpo de la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con un agente antitumoral puede llevarse a cabo mediante un separador que tiene un grupo reactivo para un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo tiol o similares (por ejemplo, un grupo succinato de succinimidilo, un grupo formilo, grupo 2-piridiltilo, un grupo maleimidilo, un grupo alcocicarbonilo, y un grupo hidroxilo).

Los ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos como en las bibliografías de la técnica anterior y similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfan, improsulfan, piposulfan, benzodopa, carbocina, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetilomelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficinilo, criptoficina, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiatrina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de clorhidrato de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronata, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina

azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicia, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodo-rubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitio- stanol, mepitio- stanol, y testolactona), aminoglutetimida, mitotano, ácido fro- línico, aceglatona, aldofosfamidaglicósido, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilon, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitarisina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptapurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y las sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados.

Mediante la administración del anticuerpo de la presente invención en combinación con un agente antitumoral, se pueden obtener incluso mayores efectos terapéuticos. Esta técnica es aplicable antes y después de la cirugía de un paciente de cáncer con la expresión de CAPRIN-1. En concreto, mediante la aplicación de la técnica tras la cirugía, se puede obtener una prevención más eficaz de las reincidencias del cáncer o un periodo prolongado de supervivencia frente al cáncer con la expresión de CAPRIN-1, que se tratado convencionalmente solo con un agente antitumoral.

Los ejemplos del agente antitumoral que se va a administrar en combinación con el anticuerpo de la presente invención incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos en documentos o similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfan, improsulfan, pipo- sulfan, benzodopa, carbocuna, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetlolomelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficinilo, criptoficina8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobia, pancreatistatia, sarcodictina, espongi- statina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de clorhidrato de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, chlorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicia, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodo-rubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, acid, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitio- stanol, mepitio- stanol, y testolactona), aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido fro- línico, aceglatona, aldofosfamidaglicósido, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilon, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitarisina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptapurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y las sales farmacéuticamente aceptables (conocidas) o sus derivados (conocidos). De los anteriores ejemplos, se usan preferentemente de forma concreta ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel y vinorelbina.

De forma alternativa, se puede unir un radioisótopo conocido como en las bibliografías de la técnica anterior o similares, tal como ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , $^{\text{g}}\text{OY}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{175}Lu , o ^{176}Lu al anticuerpo de la presente invención. Un radioisótopo deseado es eficaz para el tratamiento o el diagnóstico del tumor.

El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con CAPRIN-1, un anticuerpo que reconoce específicamente CAPRIN-1, o un anticuerpo que se une específicamente a CAPRIN-1 que presenta actividad citotóxica contra el cáncer o el efecto de suprimir el crecimiento tumoral. El anticuerpo debe tener una estructura tal que se evite el rechazo casi o completamente en un sujeto animal al cual se administra el anticuerpo. Los ejemplos de dicho anticuerpo incluyen, cuando un sujeto animal es un ser humano, un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico. (Por ejemplo, el anticuerpo quimérico de ser humano-ratón), anticuerpo monoespecífico, y anticuerpo biespecífico. Estos anticuerpos son: anticuerpos recombinantes en los que las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera y las regiones variables proceden ambas de un

anticuerpo humano; los anticuerpos recombinantes en los que las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) (CDR1, CDR2, y CDR3) de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera proceden de un anticuerpo de un animal no humano, y, las regiones marco y las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera proceden de un anticuerpo humano; o los anticuerpos recombinantes en los que las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera proceden de un anticuerpo no humano y, las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera proceden de un anticuerpo humano. Los anticuerpos preferibles son los dos anticuerpos anteriores.

Estos anticuerpos recombinantes se pueden preparar como sigue mediante clonación del ADN que codifica un anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN1 humana (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, o un anticuerpo monoclonal de pollo) procedente de una célula productora de anticuerpos tal como un hibridoma, preparar un ADN que codifica una región variable de la cadena ligera y la región variable de la cadena pesada del anticuerpo mediante un método de la RT-PCR utilizando este como molde, y determinar a continuación la secuencia de cada región variable de la cadena ligera y la cadena pesada de cada secuencia de CDR1, CDR2, y CDR3 basándose en el sistema de numeración de la UE de Kabat (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Además, el ADN que codifica cada una de estas regiones variables o el ADN que codifica cada CDR se prepara utilizando técnicas de recombinación génica (Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. Aquí, el anterior hibridoma productor de anticuerpos monoclonales humanos se puede preparar inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con CAPRIN-1 humano y a continuación fusionar los esplenocitos escindidos del animal inmunizado en células de mieloma. Alternativamente, los ADN que codifican una región variable de la cadena ligera o la cadena pesada y una región constante de un anticuerpo humano se preparan según sea necesario utilizando técnicas de recombinación génica o un sintetizador de ADN.

En el caso del anticuerpo humanizado, se prepara el ADN sustituyendo una secuencia que codifica la CDR en el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera o la cadena pesada derivada de un anticuerpo no humano, con una secuencia que codifica la CDR que corresponde a la anterior de un anticuerpo derivado de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo), y a continuación ligando el ADN obtenido de esta manera que codifica una región constante de la cadena ligera o la cadena pesada derivada de un anticuerpo humano. De esta manera, se puede preparar el ADN que codifica el anticuerpo humanizado.

En el caso de un anticuerpo quimérico, se puede preparar el ADN que codifica un anticuerpo quimérico ligando el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera o la cadena pesada de un anticuerpo procedente de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo), al ADN que codifica una región constante de la cadena ligera o la cadena pesada de un anticuerpo humano.

En el caso de un anticuerpo monocatenario, este anticuerpo es un anticuerpo preparado ligando linealmente una región variable de la cadena pesada a una región variable de la cadena ligera mediante un enlazador. De esta manera, se puede preparar el ADN que codifica un anticuerpo monocatenario uniendo el ADN que codifica una región variable de la cadena pesada, el ADN que codifica un enlazador, y el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera. En el presente documento, una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera proceden de un anticuerpo humano, o solo las CDR están sustituidas con CDR de un anticuerpo que procede de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo) aunque las diferentes regiones proceden de un anticuerpo humano. También, el enlazador comprende 12 a 19 aminoácidos, tales como (G₄S)₃ de 15 aminoácidos (G. -B. Kim et al., *Protein Engineering Design and Selection* 2007, 20 (9): 425-432).

En el caso de un anticuerpo biespecífico (diacuerpo), este anticuerpo es capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes. Por ejemplo, se puede preparar el ADN que codifica un anticuerpo bi específico uniendo el ADN que codifica una región variable A de la cadena pesada, el ADN que codifica una región variable B de la cadena ligera, el ADN que codifica una región variable B de la cadena pesada, y el ADN que codifica una región variable A de la cadena ligera en este orden (aquí, el ADN que codifica una región variable B de la cadena ligera se une al ADN que codifica una región variable B de la cadena pesada mediante un ADN que codifica en anterior enlazador). En el presente documento, una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera proceden de un anticuerpo humano, o solo las CDR están sustituidas con CDR de un anticuerpo que procede de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo) aunque las diferentes regiones proceden de un anticuerpo humano.

El ADN recombinante preparado anteriormente se incorpora en uno de una pluralidad de vectores adecuados, se introduce en las células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura, o células de insecto), y a continuación se produce la expresión simultánea, de tal manera que se puede preparar un anticuerpo recombinante (P. J. Delves., *ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES.*, 1997 WILEY, P. Shepherd and C. Dean., *Monoclonal Antibodies.*, 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding., *Monoclonal Antibodies: principles and practice.*, 1993 ACADEMIC PRESS).

Los ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparado mediante el método anterior incluyen los siguientes anticuerpos (a) a (f):

- 5 (a) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 47);
- 10 (b) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 52, 53, y 54 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 51 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 55);
- 15 (c) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 60, 61, y 62 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 59 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 63);
- 20 (d) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 73, 74, y 75 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 77, 78, y 79 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 76 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 80);
- (e) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 81, 82, y 83 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 85, 86, y 87 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 84 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 88); y
- 25 (f) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 89, 90, y 91 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 93, 94, y 95 (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 92 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 96).
- 30 Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42 son la CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo de pollo. También, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46 son la CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo de pollo. También, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50, las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58, las SEQ ID NOS: 73, 74, y 75, las SEQ ID NOS: 81, 82, y 83 y las SEQ ID NOS: 89, 90, y 91 son la CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo de ratón. También, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 52, 53, y 54, las SEQ ID NOS: 60, 61, y 62, las SEQ ID NOS: 77, 78, y 79, las SEQ ID NOS: 85, 86, y 87, y las SEQ ID NOS: 93, 94, y 95 son la CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo de ratón.
- 35
- 40 También, el anticuerpo humanizado, el anticuerpo quimérico, el anticuerpo monocatenario, o el anticuerpo biespecífico de la presente invención es el siguiente anticuerpo (ilustrado como "anticuerpo (a)", por ejemplo:
- (i) un anticuerpo en el que la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 las secuencias de aminoácidos de las regiones marco de un anticuerpo humano, y, una región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de las regiones marco de un anticuerpo humano (por ejemplo, el anticuerpo en el que la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47).
- 45
- 50 (ii) un anticuerpo en el que una región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y las secuencias de aminoácidos de las regiones marco de un anticuerpo humano, y, una región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, y una región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de las regiones marco de un anticuerpo humano, y, una región constante de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano (por ejemplo, el anticuerpo en el que una región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y una región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, y, una región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y, una región constante de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano).
- 55
- 60

Además, las secuencias de las regiones constantes y las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo humano pueden obtenerse por ejemplo de la NCBI (por ejemplo, EE.UU.: GenBank, UniGene). Por ejemplo, la secuencia del N.º de Registro J00228 puede referirse a una región constante de la cadena pesada IgG1, la secuencia del N.º de Registro J00230 puede referirse a una región constante de la cadena pesada de IgG2 humana, la secuencia del N.º de Registro X03604 puede referirse a la región constante de la cadena pesada de

65

IgG3 humana, la secuencia del N.º de Registro K01316 puede referirse a la región constante de la cadena pesada IgG4 humana, las secuencias de los N.ºs de Registro V00557, X64135, X64133, y similares pueden referirse a las regiones constantes de la cadena ligera K humana, y las secuencias de los N.ºs de Registro X64132, X64134, y similares pueden referirse a las regiones constantes de la cadena ligera A humana.

5 Los anteriores anticuerpos tienen preferentemente actividad citotóxica y de esta manera pueden presentar efectos antitumorales.

También, las secuencias específicas de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera de las CDR en los anteriores anticuerpos se proporcionan simplemente a fines ilustrativos, y de esta manera, están claramente no limitadas a dichas secuencias específicas. Se preparó un hibridoma capaz de producir otro anticuerpo humano o un anticuerpo animal no humano (por ejemplo, un anticuerpo de ratón) contra CAPIN-1 humano, un anticuerpo monoclonal que está producido por el hibridoma y se recoge, y a continuación se determina si es o no un anticuerpo diana mediante una propiedad de unión inmunológica con CAPRIN-1 y actividad citotóxica como marcadores. Tras la identificación de un hibridoma que produce al anticuerpo monoclonal de esta manera, se preparó el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo diana a partir del hibridoma que se ha descrito anteriormente, se llevó a cabo la secuenciación, y a continuación se usó el ADN para la preparación de otro anticuerpo.

Además, el anticuerpo anterior de la presente invención, la secuencia de los anteriores anticuerpos (a) a (f), particularmente la secuencia de la región marco y/o la secuencia de la región constante de cada uno de los anticuerpos puede tener una sustitución, una delección, o una adición de uno o varios (preferentemente, 1 o 2) aminoácidos, siempre que tenga especificidad para el reconocimiento específico de CAPRIN-1. Aquí, el término "varios" se refiere a 2 a 5 y preferentemente 2 o 3.

La presente invención proporciona además ADN que codifica en anterior anticuerpo de la presente invención, o, ADN que codifica la cadena pesada o la cadena ligera del anticuerpo anterior, o, ADN que codifica la región variable de la cadena pesada o la cadena ligera del anticuerpo anterior. Los ejemplos de dicho ADN incluyen, en el caso del anticuerpo (a), el ADN que codifica una región variable de la cadena pesada que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42 y el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46.

Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) codificadas por las secuencias de ADN son regiones para determinar la especificidad de un anticuerpo. De esta manera, las secuencias que codifican las regiones en un anticuerpo diferente que las CDR (específicamente, una región constante y una región marco) pueden ser de otros anticuerpos. Aquí, los ejemplos de dichos "otros anticuerpos" incluyen anticuerpos de organismos no humanos, y son preferentemente de un ser humano a la vista de la reducción de los efectos secundarios. De esta manera, en el caso de las anteriores regiones de ADN que codifican cada región marco y cada región de contacto de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que codifican las correspondientes secuencias de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Además, los ejemplos alternativos del ADN que codifica el anticuerpo de la presente invención incluyen, en el caso del anticuerpo (a), el ADN que codifica una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y el ADN que codifica la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47. Aquí, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N.º: 43 es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 71. También un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 72. En estos ADN, las regiones que codifican cada región constante de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras comprenden preferentemente las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos correspondientes de un anticuerpo humano.

Se puede obtener el ADN de la presente invención mediante, por ejemplo, los métodos anteriores o el siguiente método. En primer lugar, se preparó el ARN total a partir de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente invención utilizando un kit de extracción del ARN comercialmente disponible, y a continuación se sintetizó el ADNc con la transcriptasa inversa utilizando cebadores aleatorios, y similares. Posteriormente, se amplificó el ADNc que codificaba un anticuerpo mediante un método de la PCR utilizando como cebadores los oligonucleótidos de las secuencias conservadas en cada región variable de los genes de la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo de ratón conocido. Se puede obtener la secuencia que codifica una región constante amplificando una secuencia conocida mediante un método de la PCR. Se puede determinar la secuencia de nucleótidos del ADN mediante un método convencional tal como la inserción de este en un plásmido o un fago para secuenciación.

Un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención se considera que presenta los efectos antitumorales contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1 debido a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) de células efectoras contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1, o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CAPRIN-1.

Por tanto, la actividad de un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención puede evaluarse mediante, como se ha descrito específicamente en los Ejemplos siguientes, la medida *ex vivo* de la actividad de ADCC o la actividad de CDC anteriores contra las células cancerosas que expresan CAPRIN1.

- 5 Un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención se une a una proteína CAPRIN-1 sobre una célula cancerosa y presenta efectos antitumorales debido a la actividad anterior, y de esta manera es útil para tratar o prevenir el cáncer. Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 como un principio activo. Cuando el anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 se usa para su administración a un cuerpo humano (Tratamiento de anticuerpos), es preferentemente un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado a fin de disminuir la inmunogenicidad.

- 15 Además, cuanto mayor sea la afinidad de unión entre un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 y una proteína CAPRIN-1 o las superficies de células cancerosas, se puede obtener la actividad antitumoral más fuerte del anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1. Por tanto, cuando se puede adquirir un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 que tiene una alta afinidad de unión con una proteína CAPRIN-1, se pueden esperar efectos antitumorales más fuertes y dicha aplicación de anticuerpo como una composición farmacéutica para el objetivo del tratamiento y/o la prevención del cáncer se vuelve posible. Dicha alta afinidad de unión es deseable como sigue. Como se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de afinidad) K_a (k_{on}/k_{off}) es preferentemente 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 $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

<Unión a la célula que expresa el antígeno>

- 25 Se puede especificar la capacidad de un anticuerpo de unirse a CAPRIN-1 mediante el ensayo de unión utilizando ELISA, un método de transferencia Western, inmunofluorescencia y análisis mediante citometría de flujo, o similar como se describe en los Ejemplos.

<Tinción inmunohistoquímica>

- 30 Se puede ensayar un anticuerpo que reconoce CAPRIN-1 para la reactividad a CAPRIN 1, mediante un método de inmunohistoquímica conocido por personas expertas en la materia usando secciones congeladas fijadas con paraformaldehído- o acetona o secciones de tejido incluidas en parafina fijadas con paraformaldehído, que se prepara a partir de muestras de tejido obtenidas de un paciente durante la cirugía, o muestras de tejido obtenidas de un animal que tiene un heterotrasplante de tejido inoculado con una línea celular que expresa CAPRIN-1 naturalmente o después de la transfección.

- 40 Se puede teñir un anticuerpo reactivo a CAPRIN-1 mediante diversos métodos para tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, un anticuerpo de cabra dirigido contra un anticuerpo de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante o un anticuerpo de cabra dirigido contra un anticuerpo de pollo se le obliga a reaccionar, se puede visualizar un anticuerpo diana.

<Composición farmacéutica>

- 45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que se caracteriza por contener el anterior anticuerpo o fragmento del mismo como un principio activo que tiene reactividad inmunológica con polipéptidos parciales de CAPRIN-1 representados por las secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30 en las que el polipéptido tiene la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37.

Una diana de la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer de la presente invención no está particularmente limitada, siempre que este cáncer (célula) exprese un gen CAPRIN-1.

- 55 El término "tumor" y "cáncer" como se usa en el presente documento se refiere a un neoplasma maligno y se usa indistintamente.

- 60 El cáncer que se va a someter en la presente invención es un cáncer que expresa los genes que codifican las proteínas CAPRIN-1 que tienen secuencias de aminoácidos de las secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30. Los ejemplos de dichos cánceres incluyen preferentemente cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer de riñón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, y cáncer colorrectal.

- 65 Los ejemplos de dicho cáncer incluyen, pero no de forma limitativa, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto maligno de glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma espinocelular, carcinoma microcítico, carcinoma macrocítico, glioma que es

tumor de tejido epitelial neural, ependimoma, neurocitoma, tumor neuroectodermal fetal, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células medias a células pequeñas, cáncer de intestino ciego, cáncer de colon ascendente, cáncer de colon descendente, cáncer de colon transversal, cáncer de colon sigmoideo, y cáncer de recto.

5 Además, los sujetos preferibles son mamíferos, incluyendo primates, mascotas, animales domésticos, animales de raza, y similares y son particularmente preferibles los seres humanos, perros, y gatos.

10 Cuando se va a usar un anticuerpo en la presente invención que se usa como composición farmacéutica, se puede formular mediante un método conocido por las personas expertas en la materia. Por ejemplo, el anticuerpo se puede usar parenteralmente en la forma de una preparación de inyección tal como una solución o suspensión aséptica preparada con agua o una solución farmacológicamente aceptable diferente de agua. Por ejemplo, se puede formular mezclando en una forma farmacéutica unitaria requerida por la práctica farmacéutica generalmente aceptada en combinación adecuada con un transportador o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua estéril o solución salina, aceite vegetal, un emulsionante, una suspensión, un tensioactivo, un estabilizante, un compuesto aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, un aglutinante, y similares. Las cantidades de principios activos en estas preparaciones se determinan de tal manera que se pueda obtener una dosis adecuada en el intervalo indicado.

20 Se puede prescribir una composición aséptica para inyección de acuerdo con la práctica farmacéutica general utilizando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

25 Los ejemplos de una solución acuosa para inyección incluyen solución salina, una solución isotónica que contiene dextrosa u otros adyuvantes tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, y cloruro sódico. Estos ejemplos se pueden usar en combinación con un agente solubilizante adecuado tal como alcohol, específicamente etanol y polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), y un tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 80 (TM) y HCO-60).

30 Los ejemplos del aceite incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que se pueden usar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo o alcohol bencilico. También, se pueden combinar con el anterior un agente tamponante tal como tampón fosfato o tampón acetato de sodio, un agente calmante tal como clorhidrato de procaína, un estabilizante tal como alcohol bencilico o fenol, y un antioxidante. El más grande adecuado se carga generalmente con la solución de inyección preparada de esta manera.

35 La administración es administración peroral o parenteral y es preferentemente administración parenteral. Los ejemplos específicos de la ruta de administración incluyen inyección, administración transnasal, administración pulmonar, y administración transdérmica. Los ejemplos de inyección incluyen la inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, e inyección subcutánea de tal manera que es posible la administración sistémica o local.

40 También, se pueden seleccionar adecuadamente los métodos de administración dependiendo de la edad del paciente, el peso corporal, el género, los síntomas, y similares. La dosificación por administración de una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del intervalo entre 0,0001 mg y 1000 mg por kg de peso corporal. De forma alternativa, por ejemplo, la dosificación puede seleccionarse a partir del intervalo entre 0,001 mg/peso corporal y 100000 mg/de peso corporal por paciente. Sin embargo, el intervalo de dosificación no está siempre limitado a estos valores numéricos. La dosificación y el método de administración se hacen variar dependiendo del peso corporal del paciente, la edad, el género, los síntomas, y similares, pero se puede seleccionar adecuadamente por las personas expertas en la materia.

50 La composición farmacéutica anterior que contiene el anticuerpo o su fragmento de la presente invención se administra a un sujeto, de tal manera que el cáncer, preferentemente cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer de riñón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, y cáncer colorrectal se puede tratar y/o prevenirse.

55 La presente invención abarca además un método para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende administrar a un sujeto la composición farmacéutica de la presente invención en combinación con el agente antitumoral o la composición farmacéutica anteriormente ilustrados que contienen dicho agente antitumoral. El anticuerpo o fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral se pueden administrar simultáneamente o por separado a un sujeto. Se pueden administrar por separado siguiendo el orden de administración. Un especialista puede seleccionar adecuadamente los intervalos de administración, dosificación, la ruta de administración, y la frecuencia de administración. Los ejemplos de las otras formulaciones farmacéuticas que se van a administrar simultáneamente incluyen las composiciones farmacéuticas obtenidas mezclando el anticuerpo o fragmento del mismo de la presente invención con un agente antitumoral en un transportador farmacológicamente aceptable (o un medio) seguido por formulación. Además, son aplicables aproximadamente cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que contienen un agente antitumoral y la formulación, las explicaciones que se refieren a la prescripción, formulación, la ruta de administración, la dosis, el cáncer, y similares para administrar una composición

farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y la formulación.

Por tanto, la presente invención proporciona también una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende la composición farmacéutica de la presente invención, y la composición farmacéutica anteriormente ilustrada que contiene un agente antitumoral. También, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral junto con un transportador farmacológicamente aceptable.

<Polipéptido y ADN>

La presente invención proporciona además los siguientes polipéptidos y ADN que se refieren a los anteriores anticuerpos (a) a (f).

(i) Polipéptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 43, 51, 59, 76, 84, y 92, y los ADN que codifican los polipéptidos, en el que los ADN comprenden las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NOS: 71, 103, 105, 97, 99, y 101.

(ii) Polipéptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 47, 55, 63, 80, 88, y 96, y los ADN que codifican los polipéptidos, en el que los ADN comprenden las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NOS: 72, 104, 106, 98, 100, y 102.

(iii) Los polipéptidos de las CDR de la cadena pesada seleccionados entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42, las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50, las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58, las SEQ ID NOS: 73, 74, y 75, las SEQ ID NOS: 81, 82, y 83 y las SEQ ID NOS: 89, 90, y 91, y los ADN que codifican los polipéptidos.

(iv) Los polipéptidos de las CDR de la cadena ligera seleccionados entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46, las SEQ ID NOS: 52, 53, y 54, las SEQ ID NOS: 60, 61, y 62, las SEQ ID NOS: 77, 78, y 79, las SEQ ID NOS: 85, 86, y 87 y las SEQ ID NOS: 93, 94, y 95, y los ADN que codifican los polipéptidos.

Estos polipéptidos y los ADN se pueden preparar utilizando técnicas de recombinación génica como se ha descrito anteriormente.

<Sumario de la presente invención>

Se resumen como sigue determinados aspectos y realizaciones de la presente invención anteriormente explicados.

(1) [BORRADO]

(2) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo como un principio activo que se une a un polipéptido parcial de CAPRIN-1 en el que CAPRIN-1 está representado de las secuencias de número par de SEQ ID NOS: 2 a 30, y en que el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 69 o 70 contenidas en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 o 70.

(3) La composición farmacéutica de acuerdo con (1) o (2) anterior, en la que el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mastocitoma, cáncer de riñón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.

(4) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, en la que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.

(5) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) anteriores, en la que el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo monocatenario, o anticuerpo biespecífico.

(7) Un anticuerpo que se une a un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 69 o 70 contenidas en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 o 70.

(8) El anticuerpo de acuerdo con (6) o (7) anterior, que tiene una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.

(9) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1.

(10) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 52, 53, y 54, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN1.

(11) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 60, 61, y 62, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN1.

(12) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS:

73, 74, y 75 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 77, 78, y 79, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN1.

(13) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 81, 82, y 83 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 85, 86, y 87, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN1.

(14) Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 89, 90, y 91 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 93, 94, y 95, y tiene una reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN1.

(15) El anticuerpo de acuerdo con uno cualquiera de (6) a (14) anteriores, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo monocatenario, o anticuerpo biespecífico.

(16) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende el anticuerpo de uno cualquiera de (6) a (15) como un principio activo o fragmento del mismo.

(17) La composición farmacéutica de acuerdo con (16) anterior, en la que el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mastocitoma, cáncer de riñón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.

(18) Una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende la composición farmacéutica de uno cualquiera de (1) a (5) anteriores o la composición farmacéutica de (16) o (17) anteriores, y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.

Ejemplos

La presente invención se describe más específicamente basándose en los Ejemplo, pero el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos específicos.

Ejemplo 1 Identificación de una novedosa proteína antigénica del cáncer mediante el método SEREX

(1) Preparación de la biblioteca de ADNc

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

Se sintetizó una biblioteca de ADNc de fagos de testículo de perro utilizando el ARNm obtenido de esta manera (5 µg). Para la preparación de la biblioteca de fagos del ADNc, se utilizaron un kit de síntesis del ADNc, un kit de síntesis del ADNc de ZAP y un kit de clonación gigapack III del ADNc de ZAP (STRATAGENE) y se preparó la biblioteca de acuerdo con los protocolos incluidos en el kit. El tamaño de la biblioteca de ADNc de fagos preparado era de $7,73 \times 10^5$ ufp/ml.

(2) selección de una biblioteca de ADNc utilizando suero

Se llevó a cabo la inmunoselección utilizando la biblioteca de ADNc de fagos de testículos de perros. De forma específica, el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') se infectó con el fago de tal manera que estuvieron presentes 2210 clones en una placa de agarosa NZY de $\phi 90 \times 15$ mm. Se cultivaron las células a 42 °C durante 3 a 4 horas, con el fin de dar lugar a la formación de la placa. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE HealthCare Bio-Sciences) impregnada con IPTG (isopropil- β -D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas. Se indujeron las proteínas, se expresaron, y a continuación se transfirieron a la membrana. Posteriormente, la membrana se recubrió, se sumergió, y se agitó en TBS (Tris-HCL 10 mM, NaCl 150 mM pH 7,5) que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % a 4 °C durante la noche, de tal manera que se suprimió la reacción no específica. El filtro se hizo reaccionar con suero de perros con cáncer diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Como los sueros anteriores procedentes de perros con cáncer, se utilizaron sueros recogidos de perros con cáncer de mama. Los sueros se almacenaron a -80 °C y a continuación se sometieron a pretratamiento inmediatamente antes del uso. El pretratamiento de los sueros se llevó a cabo mediante el siguiente método. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') con un fago λ ZAP Express en el que no se había insertado un gen extraño, y a continuación se cultivó en un medio de placas NZY a 37 °C durante la noche. Posteriormente, se añadió un tampón NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa y a continuación se dejó reposar la placa a 4 °C durante 15 horas. Los sobrenadantes se recogieron como extractos de *Escherichia coli*/fago. A continuación, el extracto de *Escherichia coli*/fago recogido se pasó a través de una columna NHS (GE HealthCare Bio-Sciences), a fin de inmovilizar la proteína derivada de *Escherichia coli*-fago. El suero de un perro con cáncer se pasó a través de la columna a la cual se había inmovilizado la proteína para reacción, eliminando por tanto la *Escherichia coli* y los anticuerpos adsorbidos por el fago procedentes del suero. Cada fracción de suero que se había pasado a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %, y el resultante se usó como material de inmunoselección.

Una membrana, a la cual se habían transferido el suero tratado de esta manera y la proteína de fusión, se lavó 4 veces con TBS-T (Tween 20 al 0,05 %/TBS). La membrana se hizo reaccionar con IgG de cabra dirigida contra Ig de perro (IgG-h+I de cabra dirigida contra Ig de perro conjugada con HRP: BETHYL Laboratories) se diluyó 5000 veces como un anticuerpo secundario con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora. Se llevó a cabo la detección de la reacción de color de la enzima usando una solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Las colonias correspondientes al sitio de reacción de color positivo se recogieron de la placa de agarosa NZY de $\varnothing 90 \times 15$ mm, y a continuación se disolvieron en 500 μ l de tampón SM (NaCl 100 mM, $MgClSO_4$ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas para la reacción de color, se repitieron la selección secundaria y la selección terciaria mediante un método similar al anterior. De esta manera, se seleccionaron 30940 clones de fagos que se habían hecho reaccionar con IgG de suero de tal manera que se aislaron 5 clones positivos.

(3) Búsqueda de homología para genes antigénicos aislados

Se llevó a cabo un procedimiento para la conversión de vectores de fagos en vectores plásmidos para los 5 clones positivos aislados por el anterior método con el fin de someter los clones al análisis de la secuencia de nucleótidos. De forma específica, se prepararon 200 μ l de una solución del hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') para dar una absorbancia a DO_{600} de 1,0, 250 μ l de una solución de fagos purificada, y 1 μ l de fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE) se mezclaron y se dejaron reaccionar a 37 °C durante 15 minutos. Después de esto, se añadieron 3 ml de medio LB, se cultivaron las células a 37 °C durante 2,5 a 3 horas, y a continuación lo resultante se colocó inmediatamente en un baño de agua a 70 °C para incubación durante 20 minutos. Se llevó a cabo la centrifugación a 4 °C 1000 x g durante 15 minutos y a continuación se recogió el sobrenadante como una solución de fagémido. Posteriormente, se prepararon 200 μ l de una solución procedente del hospedador fagémido *Escherichia coli* SOLR para dar una absorbancia a una DO_{600} de 1,0 y se mezclaron 10 μ l de la solución de fagos purificada, seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. Se sembraron en placas 50 μ l de la solución resultante sobre un medio de agar LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50 μ g/ml) y se cultivaron a continuación durante la noche a 37 °C. Se recogió una única colonia de SOLR transformada y se cultivó a continuación sobre medio LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50 μ g/ml) a 37 °C. Tras el cultivo, se purificó el ADN plásmido que transportaba una inserción de interés utilizando un Kit Miniprep de plásmidos QIAGEN (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió al análisis de la secuencia completa de la inserción mediante el método de tránsito del cebador utilizando el cebador T3 de la SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 de la SEQ ID NO: 32. Se obtuvieron las secuencias génicas de las SEQ ID NOS: 5, 7, 9, 11, y 13 mediante el análisis de secuencias. Con el uso de las secuencias de nucleótidos de los genes y sus secuencias de aminoácidos (SEQ ID NOS: 6, 8, 10, 12, y 14), se llevó a cabo la investigación mediante el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) para la búsqueda de la homología con genes conocidos. Como resultado, se reveló que los cinco genes obtenidos eran genes que codificaban CAPRIN-1. Las identidades de secuencias entre los cinco genes eran del 100 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 99 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. Las identidades de las secuencias de estos genes y de los genes que codificaban los homólogos humanos eran del 94 % al nivel de las secuencias de nucleótidos y del 98 % al nivel de las secuencias de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos se representaron por las SEQ ID NOS: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas están representadas por las SEQ ID NOS: 2 y 4. También, las identidades de las secuencias de los genes de perro obtenidos y de los genes que codificaban los homólogos de ganado eran del 94 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado está representada por la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma está representada por la SEQ ID NO: 16. Además, las identidades de secuencias de los genes que codifican los homólogos humanos y de los genes que codifican los homólogos de ganado eran del 94 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 93 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. También, las identidades de secuencias de los genes de perro obtenidos y de los genes que codifican los homólogos de caballo eran del 93 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de caballo está representada por la SEQ ID NO: 17 y la secuencia de aminoácidos de la misma está representada por la SEQ ID NO: 18. Además, las identidades de secuencias de los genes que codifican los homólogos humanos y del gen que codifica el homólogo de caballo eran del 93 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 96 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. También, las identidades de secuencias de los genes de perro obtenido y de los genes que codifican los homólogos de ratón eran del 87 % al 89 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 95 % al 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos de ratón están representadas por las SEQ ID NOS: 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas están representadas por las SEQ ID NOS: 20, 22, 24, 26, y 28. Además, las identidades de secuencias de los genes que codifican los homólogos humanos y de los genes que codifican los homólogos de ratón eran del 89 % al 91 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y eran del 95 % al 96 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas. También, las identidades de secuencias de los genes de perro obtenidos y del gen que codifica el homólogo de pollo eran del 82 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 87 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir

en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo está representada por la SEQ ID NO: 29 y la secuencia de aminoácidos de la misma está representada por la SEQ ID NO: 30. Además, las identidades de secuencias de los genes que codifican los homólogos humanos y del gen que codifica el homólogo de pollo eran del 81 % al 82 % al nivel de la secuencia de nucleótidos y del 86 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que se van a traducir en proteínas.

(4) Análisis de la expresión génica en cada tejido

Se examinó la expresión de los genes obtenidos mediante el método anterior en tejidos normales de perro y ser humano y varias líneas de células mediante un método de RT-PCR. Se llevó a cabo la reacción de transcriptasa inversa como sigue. De forma específica, se extrajo el ARN total de 50 mg a 100 mg del tejido o de 5 a 10 x 10⁶ células de la línea de células utilizando un reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos acompañantes. Se sintetizó el ADNc con el ARN total utilizando un Sistema de Síntesis Superscript First-Strand para la RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos acompañantes. Se llevó a cabo la PCR como sigue usando los cebadores de las SEQ ID NOS: 33 y 34 específicas de los genes obtenidos. De forma específica, se añadieron los reactivos y un tampón acompañante a 0,25 µl de la muestra preparados mediante la reacción de transcripción inversa hasta un volumen total de 25 µl, de tal manera que lo resultante contenía los cebadores anteriores de 2 µM cada uno, los dNTP de 0,2 mM cada uno, y 0,65 U de la polimerasa ExTaq (Takara Shuzo Co., Ltd.). Se llevó a cabo la PCR repitiendo un ciclo de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos, y 72 °C durante 30 segundos 30 veces usando un Ciclorador Térmico (BIO RAD). Los cebadores específicos de los genes anteriores son capaces de amplificar la región que varía de los nucleótidos 206 a 632 en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 5 (gen CAPRIN-1 de perro) y la región que varía entre los nucleótidos 698 a 1124 en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 (gen CAPRIN-1 humano). Como control a fines comparativos, se usaron también simultáneamente cebadores específicos de GAPDH de las SEQ ID NOS: 35 y 36. Como resultado, como se representa en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en testículos entre tejidos de perros normales, aunque se observó la expresión en cáncer de mama y en tejidos de adenocarcinoma de perros. Además, se llevó a cabo también la observación de la expresión de los homólogos humanos a partir de los genes obtenidos. Como resultado, se podría observar la similitud de la expresión en el caso del gen CAPRIN-1 de perro solo en testículos entre tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó la expresión en muchos tipos de líneas de células cancerosas, incluyendo líneas de células de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y cáncer de esófago. Se observó la expresión concretamente en muchas líneas de células de cáncer de mama. Se confirmó por los resultados que la expresión de CAPRIN-1 no se observó en tejidos normales diferentes de testículos, mientras que CAPRIN-1 se expresó en muchas células cancerosas y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

En la Fig. 1 Referencia n.º 1 sobre cada eje vertical indica los modelos de expresión de los genes identificados anteriormente y la Referencia n.º 2 indica los modelos de expresión del gen GAPDH como control.

(5) Tinción inmunohistoquímica

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

Se desangraron ratones (Balb/c, hembras) y perros (beagles, perras) con anestesia de éter y anestesia de ketamina/isoflurano. Tras la laparotomía, se transfirió cada órgano (estómago, hígado, globo ocular, glándula del timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salivar, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula adrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) a una placa de 10 cm que contenía PBS. Se cortó cada órgano en abierto en PBS y a continuación se sometió a fijación por perfusión durante la noche en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído al 4 % (PFA). Se descartó la solución de perfusión, se enjuagó la superficie de tejido de cada órgano con PBS, se añadió una solución de PBS que contenía sacarosa al 10 % a un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadió cada tejido al tubo, y a continuación el tubo se agitó usando un rotor a 4 °C durante 2 horas. Se substituyó la solución por una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 % y a continuación se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se hundió. Se substituyó la solución por una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 % y a continuación se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se hundió. Se retiró el tejido y se recortaron las porciones necesarias con un escalpelo quirúrgico. A continuación, se añadió un compuesto OCT (Tissue Tek) al tejido de tal manera que este se aplicó vigorosamente a la superficie del tejido, y a continuación el tejido se colocó en un criomolde. El criomolde se colocó en hielo seco para congelar rápidamente. Posteriormente, el tejido se cortó en rodajas de 10 µm a 20 µm usando un criostato (LEICA). Las secciones se secaron al aire sobre vidrios de porta usando un secador de pelo durante 30 minutos para preparar el tejido cortado en rodajas sobre un vidrio de porta. A continuación, cada muestra se colocó en un frasco de tinción relleno con PBS-T (solución salina que contenía Tween 20 al 0,05 %) y a continuación se sometió a sustitución con PBS-T repitiéndose tres veces cada 5 minutos. Se retiró el agua en exceso alrededor de las secciones con Kimwipes y a continuación las secciones se rodearon usando un DAKOPEN (DAKO). Como soluciones bloqueantes, un reactivo MOM de bloqueo de la Ig de ratón (VECTASTAIN) y una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % se superpusieron sobre tejido de ratón y tejido de perro, respectivamente, y a continuación se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, una solución del anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 1) de 10 µg/ml se ajustó con una solución de bloqueo, que reacciona

con las superficies de células cancerosas y tiene la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 47 que se ha preparado en el Ejemplo 4, se colocó encima y a continuación se dejó reposar durante la noche en una cámara húmeda a 4 °C. Se llevaron a cabo 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces, y a continuación un anticuerpo dirigido contra IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo se colocó y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. Después de diez (10) minutos, se llevó a cabo el lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima un reactivo ABC de avidina-biotina (VECTASTAIN), y a continuación la muestra se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de (10) minutos, se llevó a cabo el lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución de colorante DAB (DAB 10 mg + H₂O₂ al 30 % 10 µl/Tris-HCl 0,05 M (pH 7,6) 50 ml), y a continuación la muestra se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enjuagar con agua destilada, se colocó encima un reactivo de hematoxilina (DAKO), la muestra se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto, y a continuación se enjuagó con agua destilada. El vidrio del portaobjetos se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y a continuación 100 %, en dicho orden durante 1 minuto cada vez y a continuación se mantuvo en reposo durante la noche en xileno. Se retiró el vidrio del portaobjetos, se precintó en Medio Glycergel Mounting (DAKO), y a continuación se observó. Como resultado, se observó ligeramente la expresión de CAPRIN-1 en las células de cada tejido de glándula salivar, riñón, colon, y estómago, pero no se observó la expresión de la misma en las superficies celulares. Además, no se observó expresión en tejidos procedente de otros órganos. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de utilizar en anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN1 (anticuerpo monoclonal n.º 2) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 47 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 55, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 3) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 59 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 63, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN1 (anticuerpo monoclonal n.º 4) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 76 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 80, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 5) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 84 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 88, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 6) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 92 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 96.

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

Se prepararon portas con las secciones congeladas mediante un método similar al anterior utilizando 108 especímenes de tejido de cáncer de mama congelado de perros a los que se les había diagnosticado patológicamente teniendo cáncer maligno de mama, y se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de 108 especímenes (92,5 %) y CAPRIN-1 se expresó fuertemente sobre las superficies de células cancerosas con un grado particularmente elevado de atipismo. Además, en el caso de utilizar los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6, se obtuvieron resultados similares.

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

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica usando 188 especímenes de tejido de cáncer de mama sobre una matriz de tejido de cáncer de mama humano incluido en parafina (BIOMAX). Después de tres horas de tratamiento de la matriz de tejido de cáncer de mama humano a 60 °C, la matriz se colocó en frasco de tinción relleno con xileno, seguido por la sustitución del xileno repitiéndose la sustitución tres veces cada 5 minutos. A continuación, se llevó a cabo un procedimiento similar con etanol y PBS-T en vez de xileno. La matriz de tejido de cáncer de mama humano se colocó en un frasco de tinción relleno con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 %. Después de 5 minutos de tratamiento a 125 °C, la matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. Se retiró el agua en exceso alrededor de las secciones con Kimwipes, las secciones se rodearon con un DAKOPEN y se añadió gota a gota peroxidasa de bloqueo (DAKO) en las cantidades adecuadas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la matriz se colocó en un frasco de tinción relleno con PBS-T, seguido por PBS-T, repitiéndose la sustitución tres veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo, se colocó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre la matriz, y a continuación se dejó reposar la matriz en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, una solución del anticuerpo monoclonal n.º 1 de 10 µg/ml ajustada con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 %, que reacciona con las superficies de células cancerosas y se había preparado en el Ejemplo 4 se colocó encima, y la matriz de dejó reposar durante la noche en una cámara húmeda a 4 °C. después de diez (10) minutos de lavado llevado a cabo con PBS-T 3 veces, se añadió gota a gota Conjugado Polimérico Marcado con Peroxidasa (DAKO) en cantidades adecuadas y a continuación la matriz se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de diez (10) minutos, se llevó a cabo el lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución DAB colorante (DAKO) y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se descartó la solución colorante, se llevaron a cabo 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces, y a continuación este se enjuagó con agua destilada. La matriz se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y a continuación 100 %, en dicho orden durante 1 minuto cada vez y a continuación se mantuvo en reposo durante la noche en xileno. Se retiró el vidrio del portaobjetos, se precintó en Medio Glycergel Mounting

(DAKO), y a continuación se observó. Como resultado, se observó la expresión fuerte de CAPRIN-1 en 138 de un total de 188 especímenes de tejido de cáncer de mama (73 %). Además, en el caso de utilizar los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6, se obtuvieron resultados similares.

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

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al usado en (5)-3 anterior con 247 especímenes de tejido de tumor cerebral maligno en una matriz de tejido de tumor cerebral humano incluida en parafina (BIOMAX), utilizando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la expresión fuerte de CAPRIN-1 en 227 de un total de 247 especímenes de tejido de tumor cerebral maligno (92 %). Además, en el caso de utilizar los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6, se obtuvieron resultados similares.

15 (5)-5 Expresión de CAPRIN-1 en ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al del (5)-3 anterior con 150 especímenes de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama en una matriz de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama humano incluido en parafina (BIOMAX), utilizando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la expresión fuerte de CAPRIN-1 en 136 de un total de 150 especímenes de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama (90 %). De forma específica, se reveló que CAPRIN-1 se expresó fuertemente también en tejidos de cáncer que habían metastatizado procedentes del cáncer de mama. Además, en el caso de utilizar los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6, se obtuvieron resultados similares.

25 (5) -6 Expresión de CAPRIN-1 en varios tejidos de cáncer humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al anterior con especímenes en varias matrices de tejido de cáncer humano incluidas en parafina (BIOMAX), utilizando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la expresión fuerte de CAPRIN-1 en cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, y cáncer de cuello de útero. Además, en el caso de utilizar los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6, se obtuvieron resultados similares.

Ejemplo 2 Preparación de una novedosa proteína antigénica de cáncer humano

35 (1) Preparación de la proteína recombinante

Basándose en el gen de la SEQ ID NO: 1 obtenido en el Ejemplo 1, se preparó una proteína recombinante del gen homólogo humano de acuerdo con el siguiente método. Se llevó a cabo la PCR en un volumen total de 50 µl con 1 µl de ADNc, dos cebadores (SEQ ID NOS: 38 y 39 que comprenden las secuencias de escisión de las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I) de 0,4 µM cada, 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.), preparado añadiendo los reactivos y un tampón adjunto. La expresión se confirmó por un método de RT-PCR para el ADNc usado en el presente documento procedente de diferentes tejidos o ADNc derivados de células preparado en el Ejemplo 1. La PCR se llevó a cabo repitiendo un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y a 68 °C durante 2,5 minutos 30 veces usando un Thermal Cycler (BIO RAD). Los dos cebadores anteriores son capaces de amplificar una región que codifica la totalidad del aminoácido de la SEQ ID NO: 2. Tras la PCR, el ADN así amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y a continuación se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kbp usando el kit de extracción QIAquick Gel (QIAGEN).

El fragmento de ADN así purificado se ligó en un vector de clonación PCR-Blunt (Invitrogen). Tras la transformación de *Escherichia coli* con el mismo, se recogió un plásmido. Se verificó mediante secuenciación que el fragmento génico así amplificado tiene la secuencia de interés. El plásmido que tiene una secuencia coincidente con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y a continuación se purificó con un kit de extracción QIAquick Gel. La secuencia génica de interés se insertó en un vector de expresión pET30a (Novagen) de *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Con el vector se puede producir una proteína recombinante fusionada con etiqueta His. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* para la expresión recombinante, BL21(DE3), y a continuación la expresión se indujo con IPTG 1 mM, de forma que la proteína de interés se expresó en *Escherichia coli*.

60 (2) Purificación de la proteína recombinante

La *Escherichia coli* recombinante anteriormente obtenida que expresa el gen de la SEQ ID NO: 1 se cultivó en medio LB que contenía 30 µg/ml de kanamicina a 37 °C hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzó aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM y, a continuación, las células se cultivaron a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, se realizó la centrifugación a 4800 rpm durante 10 minutos y a continuación las células se recogieron. El aglomerado celular resultante se suspendió en suero salino tamponado con fosfato y se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos, y a continuación las células se lavaron.

Las células se suspendieron en suero salino tamponado con fosfato y a continuación se perturbación mediante ultrasonificación sobre hielo. El lisato resultante de la *Escherichia coli* ultrasonificada se sometió a centrifugación a 6000 rpm durante 20 minutos y, a continuación, el sobrenadante resultante se consideró como una fracción soluble y el precipitado se consideró como una fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna de quelato de níquel columna ajustada de acuerdo con un método convencional (portador: Chelating Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de la columna de 5 ml; y tampón de equilibrio: Tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0)). Las fracciones no absorbidas se eliminaron por lavado con tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 20 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con el tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. La elución de la proteína de interés se confirmó mediante tinción de Coomassie sobre la fracción de elución con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM, y a continuación la fracción de elución se añadió a una columna de intercambio aniónico fuertemente aniónica (transportador: Q Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de la columna de 5 ml; y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrio). La fracción no absorbida se eliminó por lavado con tampón clorhidrato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro de sodio 200 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 5 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro de sodio 400 mM, y se obtuvo de esta forma la fracción de la proteína purificada que tenía la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2.

200 µl de cada muestra purificada obtenida por el método anterior se dispuso en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, 50 mM, NaCl, CaCl₂, 2 mM pH 7,4), seguido por la adición de 2 µl de enteroquinasa (Novagen). Después de esto, la solución resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente para reaccionar, de forma que la etiqueta His se escindió, y a continuación se llevó a cabo la purificación con un kit de captura Enterokinase Clavare (Novagen) según los protocolos que lo acompañan. A continuación, 1,2 ml de la muestra purificada obtenida por el método anterior se sometió a sustitución de tampón con tampón de fosfato fisiológico Phosphate buffer (Misuri Pharmaceuticals Co., Ltd.) usando una ultrafiltración MANOSEO 10C OMEGA (PAL). A continuación, se realizó una esterilización mediante filtración usando HT Tuffryn Acrodisc 0,22 µm (PAL) y, a continuación, el resultante se utilizó en el siguiente experimento.

Ejemplo 3 Preparación de anticuerpos monoclonales de pollo y de ratón contra CAPRIN-1

300 µg de la proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) representada por la SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2 se mezcló con una cantidad equivalente de adyuvante completo de Freund, y este se utilizó como solución antigénica para un pollo. La solución antigénica se administró por vía intraperitoneal a pollos de 7 semanas de edad, y a continuación la administración se realizó 7 veces cada 4 semanas, y de esta forma se completó la inmunización. Cada bazo se extrajo el día 4 después de la inmunización final, y se intercaló entre dos portas de vidrio esterilizados, y a continuación se trituró. El resultado se lavó con PBS(-) (Misuri) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces, de forma que se obtuvieron esplenocitos. Los esplenocitos así obtenidos y las células de mieloma de pollo deficiente en cadena ligera se mezclaron en una proporción de 5:1. Las células de mieloma de pollo utilizadas se habían establecido a partir de un pollo con una transformación mediante un virus de la reticuloendoteliosis aviar. Se añadió a la mezcla una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio IMDM que contenía FBS al 10 % calentado a 37 °C y 800 µl of PEG1500 (Boehringer), se dejó reposar durante 5 minutos por fusión celular, y a continuación se sometió a centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos. Tras eliminar el sobrenadante, las células se suspendieron en 300 ml de medio IMDM que contenía FBS al 10 %, suplementado con una solución de HAT (Gibco) (2 % equivalente) (medio selectivo HAT), y a continuación la suspensión celular se sembró en treinta placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días a 37 °C en condiciones de 5 % de CO₂, de forma que se obtuvo el hibridoma preparado mediante la fusión de los esplenocitos y las células de mieloma de pollo.

Los hibridomas se seleccionaron usando como marcador la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados frente a la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y a continuación se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (Sigma), y a continuación la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se eliminó, y a continuación los pocillos se lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. El sobrenadante del cultivo de los hibridomas anteriormente obtenidos se añadió a 100 µl por pocillo, y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo dirigido contra IgY de conejo marcado con HRP (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y el resultado después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (Thermo) a cada pocillo, y a continuación se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Tras el desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción, y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos con elevados valores de absorbancia.

Los hibridomas así seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y a continuación se cultivaron. Después de 1 semana, se observó que los hibridomas habían formado colonias individuales en los pocillos. Estas células en los pocillos se cultivaron adicionalmente, y los hibridomas se seleccionaron usando como

5 marcador la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados frente a la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y a continuación se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de BSA al 0,5 %, y a continuación el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se eliminó, y a continuación los pocillos se

10 lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. 100 µl de cada sobrenadante del cultivo de los hibridomas anteriormente obtenidos se añadió a cada pocillo, y a continuación la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de un anticuerpo dirigido contra IgY de conejo marcado con HRP (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una

15 solución de sustrato TMB (Thermo) a cada pocillo y a continuación se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Tras el desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varias líneas celulares de hibridomas productoras de anticuerpos monoclonales reactivos contra la proteína CAPRIN-1.

20 A continuación, de estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos reactivos a la superficie celular de las células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Específicamente, 5×10^5 células de cáncer de mama humano de la línea celular MDA-MB-231V se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml, y se añadieron 100 µl del sobrenadante del cultivo de cada uno de los anteriores hibridomas al tubo, y a continuación

25 el tubo se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, se añadió un anticuerpo de cabra dirigido contra IgG (H+L) de pollo marcado con FITC (SouthernBiotech) diluido 30 veces con PBS que contiene FBS al 0,1 %, y a continuación el resultante se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un calibre FACS (Becton, Dickinson and Company). Entre tanto, se llevaron a cabo procedimientos análogos a los anteriores usando medio para cultivar hibridomas, de forma que se obtuvo una

30 muestra de control. Como resultado, se seleccionó un anticuerpo monoclonal (anticuerpo monoclonal n.º 1) que mostró una intensidad de fluorescencia mayor que la del control, y esto es, que había reaccionado con las superficies de células de cáncer de mama que expresaban CAPRIN-1.

Además, 100 µg de la proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) representada por la SEQ ID NO: 2 preparada en el

35 Ejemplo 2 se mezcló con una cantidad equivalente de un adyuvante MPL+TDM (Sigma) para preparar un anticuerpo monoclonal de ratón, de tal forma que la mezcla se preparó en forma de una solución antigénica para un ratón. Tras administración intraperitoneal de la solución antigénica a cada ratón Balb/cc de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.), la administración se realizó 7 veces cada semana, de forma que se completó la inmunización. Cada bazo se extirpó el día 3 después de la inmunización final. Cada bazo se intercaló entre dos portas de vidrio esterilizados, y a continuación se trituró. El resultado se lavó con PBS(-) (Misuri) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces, de forma que se obtuvieron

40 esplenocitos. Los esplenocitos así obtenidos y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) se mezclaron en una proporción de 10 : 1. Se añadió a la mezcla una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % calentado a 37 °C y 800 µl of PEG1500 (Boehringer), se dejó reposar durante 5 minutos por fusión celular, y a continuación se sometió a 5 min. de centrifugación a 1700 rpm. Tras eliminar el sobrenadante, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 (medio selectivo HAT) que contenía FBS al 15 % al que se había añadido una solución de HAT (Gibco) (2 % equivalente), y a continuación la suspensión celular se sembró en cincuenta placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días a 37 °C en condiciones de 5 % de CO₂, de forma que se obtuvieron las células de fusión

50 del hibridoma preparado de los esplenocitos y las células de mieloma de pollo.

Los hibridomas se seleccionaron usando como marcador la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados frente a la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y a continuación se dejó reposar a 4 °C

55 durante 18 horas. Tras lavar cada pocillo 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de PBS-T, una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (Sigma) a 400 µl por pocillo, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, cada pocillo se lavó tres veces con 400 µl of PBS-T, cada sobrenadante del cultivo del hibridoma anteriormente obtenido se añadió a 100 µl por pocillo, y a continuación el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo dirigido contra IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (Thermo) a cada pocillo y a continuación el resultante se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Tras el desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como

65 resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos con elevados valores de absorbancia.

Los hibridomas así seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y a continuación se cultivaron. Después de 1 semana, se observó que los hibridomas habían formado colonias individuales en los pocillos. Estas células en los pocillos se cultivaron adicionalmente, y los hibridomas se seleccionaron usando como
 5 marcador la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 3 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y a continuación se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de BSA al 0,5 %, y a continuación el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se eliminó. Después de lavar las células tres veces
 10 con 400 µl de PBS-T por pocillo, se añadieron a cada pocillo 100 µl de una solución de cada sobrenadante del cultivo del hibridoma anteriormente obtenido, y a continuación el resultado se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo dirigido contra IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (Thermo) a cada pocillo y a continuación se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Tras el desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 50 líneas celulares de hibridomas productoras de anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.

A continuación, de estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos reactivos a la superficie celular de las células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Específicamente, 10⁶ células de la línea celular MDA-MB-231V de cáncer de mama humano se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, y se añadieron 100 µl del sobrenadante del cultivo de cada uno de los anteriores hibridomas al tubo, y a continuación se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, se añadió un anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón (invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contiene FBS al 0,1 %, y a continuación el resultante se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un calibre FACS (Becton, Dickinson). Entre tanto, se realizaron procedimientos similares a los anteriores usando una muestra de suero no tratada (de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad) diluido 500 veces con medio para cultivar
 25 hibridomas, en lugar de los anticuerpos, de forma que se obtuvo una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron cinco anticuerpos monoclonales (n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6) que mostraron una intensidad de fluorescencia mayor que la del control, y específicamente, los que reaccionaban con las superficies celulares de las células de cáncer de mama.

35 **Ejemplo 4** Caracterización de los anticuerpos seleccionados

(1) Clonación de los genes de las regiones variables del anticuerpo monoclonal dirigido contra CAPRIN-1

Se extrajo el ARNm de una línea celular de hibridoma derivada de pollo productora de anticuerpos monoclonales (seleccionados en el Ejemplo 3) reactivos con las superficies de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Sobre los anteriores se llevó a cabo un método RT-PCR usando cebadores específicos de la secuencia derivada de FR1 de pollo y de la secuencia derivada de FR4 de pollo, y se obtuvieron el gen de la región variable de la cadena pesada (VH) y el gen de la región variable de la cadena ligera (VL) del anticuerpo. También se extrajo el ARNm de dos líneas celulares de hibridoma derivadas de ratón productoras de anticuerpos monoclonales reactivos
 40 con las superficies de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Sobre los anteriores se llevó a cabo un método RT-PCR usando cebadores específicos de la secuencia derivada de FR1 de ratón y de la secuencia derivada de FR4 de ratón, y se obtuvieron el gen de la región variable de la cadena pesada (VH) y el gen de la región variable de la cadena ligera (VL) de cada anticuerpo. Para determinación de la secuencia, estos genes se clonaron en un vector pCR2.1 (Invitrogen).

50 (1)-1 RT-PCR

Tras la extracción del ARN total de 10⁶ células de cada línea celular de hibridoma usando un kit de aislamiento High Pure RNA (Roche), se sintetizó el ADNc usando un kit de síntesis PrimeScriptII 1st strand cDNA (Takara). Estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los protocolos anexos a cada kit.

El gen de la región variable de cadena pesada del anticuerpo de pollo y el gen de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo de pollo, y el gen de la región variable de la cadena pesada y el gen de la región variable de la cadena ligera de ratón se amplificaron mediante un método de la PCR de acuerdo con un método convencional usando el ADNc así sintetizado como molde y una KOD-Plus-DNA Polymerase (TOYOBO).

Para obtener el gen de la región VH del anticuerpo de pollo, se utilizaron un cebador específico de la secuencia FR1 de la cadena pesada de pollo y un cebador específico de la secuencia FR4 de la cadena pesada de pollo. Además, para obtener el gen de la región VL, se utilizaron un cebador específico de la secuencia FR1 de la cadena ligera de pollo y un cebador específico de la secuencia FR4 de la cadena ligera de pollo. Los genes de las regiones VH y VL del anticuerpo de ratón se obtuvieron de una forma similar al anterior. Específicamente, se utilizaron un cebador

específico de la secuencia FR1 de la cadena pesada del ratón, cebador específico de la secuencia FR4 de la cadena pesada de ratón, un cebador específico de la secuencia FR1 de la cadena ligera de ratón, y un cebador específico de la secuencia FR4 de la cadena ligera de ratón.

- 5 Los productos de la PCR así obtenidos se sometieron, cada uno de ellos, a electroforesis en gel de agarosa, y se recortaron las bandas de ADN de la región VH y la región VL. Los fragmentos de ADN se purificaron usando un kit de purificación QIAquick Gel (QIAGEN) de acuerdo con los protocolos anexos. El ADN purificado se clonó en un vector pCR2.1 usando e kit de clonación TA (Invitrogen). El vector ligado se transformó en células DH5 competentes (TOYOBO) de acuerdo con un método convencional. 10 clones de cada transformante se cultivaron durante la
10 noche en medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C, y a continuación el ADN plásmido se purificó con un kit Qiaspin Miniprep (QIAGEN).

(1)-2 Determinación de la secuencia

- 15 Las secuencias génicas de la región VH y la región VL de cada plásmido obtenido anteriormente se analizaron con un cebador directo M13 (SEQ ID NO: 64) y un cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 65) en un secuenciador de fluorescencia (secuenciador de ADN 3130XL; ABI), usando un kit de secuenciación Big Dye Terminator Ver3.1 Cycle (ABI) de acuerdo con los protocolos anexos. Como resultado, se determinó la secuencia de cada gen. Las secuencias fueron idénticas entre los 10 clones.

20 La secuencia génica así obtenida y la secuencia de aminoácidos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal derivado de pollo se representan mediante las SEQ ID NOS: 71 y 43, respectivamente, y la secuencia génica y la secuencia de aminoácidos que codifica la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal derivado de pollo se representan mediante las SEQ ID NOS: 72 y 47, respectivamente.

- 25 También, las secuencias génicas así obtenidas que codifican las regiones variables de cadena pesada del anticuerpo derivadas de ratón se representan mediante las SEQ ID NOS: 71, 103, 105, 97, 99, y 101, sus secuencias de aminoácidos se representan mediante las SEQ ID NOS: 51, 59, 76, 84, and 92, respectivamente, las secuencias que codifican las regiones variables de la cadena ligera se representan mediante las SEQ ID NOS: 104,
30 106, 98, 100, sus secuencias de aminoácidos se representan mediante las SEQ ID NOS: 55, 63, 80, 88, y 96, respectivamente.

Específicamente, se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 1 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 47, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 40, 41, y 42, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 44, 45, y 46, respectivamente. También se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 2 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 51 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 55, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la
40 cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 48, 49, y 50, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 52, 53, y 54, respectivamente. También se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 3 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 59 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 63, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 56, 57, y 58, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 60, 61, y 62, respectivamente. También se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 4 comprende la región variable de la
45 cadena pesada de la SEQ ID NO: 76 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 80, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 73, 74, y 75, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 77, 78, y 79, respectivamente. También se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 5 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 84 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 88, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 82, 83, y 84, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 85, 86, y 87, respectivamente. También se ha revelado que el anticuerpo monoclonal n.º 6 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 92 y la región variable de la
50 cadena ligera de la SEQ ID NO: 96, en la que las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 90, 91, y 92, respectivamente, y las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 94,
60 95, y 96, respectivamente.

(2) Preparación del anticuerpo recombinante quimérico humano-pollo y el anticuerpo quimérico ratón-pollo

- 65 Un fragmento de amplificación del gen de la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 43) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 obtenido en el apartado (1) anterior se trató en ambos extremos con las enzimas de

restricción y después se purificó. El fragmento resultante se insertó en un vector pcDNA4/myc-His (Invitrogen) de acuerdo con un método convencional, en el que una secuencia líder derivada de un anticuerpo de pollo que comprende la SEQ ID NO: 66 y una región constante de la cadena H de IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 67 ya se habían insertado. Además, un fragmento de amplificación del gen de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 (SEQ ID NO: 47) se trató en ambos extremos con las enzimas de restricción y después se purificó. El fragmento resultante se insertó en un vector pcDNA3.1/myc-His (Invitrogen) de acuerdo con un método convencional, en el que una secuencia líder derivada de un anticuerpo de pollo que comprende la SEQ ID NO: 66 y una región constante de la cadena L de IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 68 ya se habían insertado.

A continuación, el vector recombinante interior en el que se había insertado la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 43) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 y el vector recombinante anterior en el que se había insertado la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 (SEQ ID NO: 47) se introdujeron en células CHO-K1 (obtenidas de RIKEN Cell Bank). Específicamente, 2 x 10⁵ de células CHO-K1 cultivadas en 1 ml de medio de Ham F12 (Invitrogen) que contiene FBS al 10 % por pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos se lavaron con PBS(-). 1 ml de medio de Ham F12 que contiene FBS al 10 % se añadió adicionalmente a cada pocillo, y a continuación se añadió a cada pocillo una mezcla de 250 ng de cada uno de los vectores anteriores disuelto en 30 µl de OptiMEM (Invitrogen) y 30 µl de un reactivo de transfección Polyfect (QIAGEN). Las células CHO-K1 en las que se había introducido el vector recombinante anterior se cultivaron en medio de Ham F12 que contiene FBS al 10 %, suplementado con 200 µg/ml de Zeocin (Invitrogen) y 200 µg/ml de geneticina (Roche). Las células CHO-K1 en las que se había introducido el vector recombinante anterior se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo. Así, se preparó una línea celular estable productora del anticuerpo quimérico humano-pollo n.º 1 (también denominado como n.º 1) que tiene la región variable del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. La línea celular así preparada se cultivó en un frasco de 150 cm² que contenía 30 ml de medio OptiCHO exento de suero (Invitrogen) a 5 x 10⁵ células/ml durante 5 días. A continuación, se obtuvo un sobrenadante del cultivo que contenía n.º 1.

Con un método similar al anterior, un fragmento de amplificación del gen de la región variable de la cadena pesada (representada por la SEQ ID NO: 43) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 se trató en ambos extremos con las enzimas de restricción y después se purificó. El resultante se insertó de acuerdo con un método convencional en un vector pcDNA4/myc-His (Invitrogen) en el que ya se había insertado una secuencia líder derivada de un anticuerpo de pollo y una región constante de la cadena H de IgG1 de ratón. Además, un fragmento de amplificación del gen de la región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 47) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 se trató en ambos extremos con las enzimas de restricción y después se purificó. El resultante se insertó a continuación de acuerdo con un método convencional en un vector pcDNA3.1/myc-His (Invitrogen) en el que ya se había insertado una secuencia líder derivada de un anticuerpo de pollo y una región constante de la cadena L de IgG1 de ratón. El resultante se introdujo en las células CHO-K1 de una forma similar a la anterior, y de esta forma se preparó una línea celular estable productora del anticuerpo quimérico ratón-pollo n.º 1 que comprende la región variable del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. Las células se cultivaron a 5 x 10⁵ células/ml usando un frasco de 150 cm² y 30 ml de medio OptiCHO exento de cloro (Invitrogen) durante 5 días, de tal forma que se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo quimérico n.º 1 de ratón-pollo.

(3) Expresión de CAPRIN-1 sobre diferentes superficies de células cancerosas usando los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN-1 n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6

A continuación, 7 líneas celulares de cáncer de mama humano (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3, y MDA-MB-231T) para los que se ha observado la expresión génica de CAPRIN-1, y las otras 3 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB231C, MCF-7, y ZR75-1), 5 líneas celulares de glioma (T98G, SNB19, U251, U87MG, y U373), 4 líneas celulares de cáncer renal (Caki-1, Caki-2, A498, y ACHN), 2 líneas celulares de cáncer gástrico (MKN28 y MKN45), 5 líneas celulares de cáncer colorectal (HT29, LoVo, Caco2, SW480, y HCT116), 3 líneas celulares de cáncer de pulmón (A549, QG56, y PC8), 4 líneas celulares de leucemia (AML5, Namalwa, BDCM, y RPI1788), 1 línea celular de linfoma (Ramos), 1 línea celular de cáncer de cuello de útero (SW756), 1 línea celular de cáncer de vejiga (T24), y 1 línea celular de cáncer esofágico (KYSE180) se analizaron para determinar la expresión de la proteína CAPRIN-1 en las superficies celulares de cada línea celular mediante el cultivo de los sobrenadantes de células CHO-K1 que contienen n.º 1 obtenido en el apartado (2) anterior y los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas productores de n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 obtenidos en el Ejemplo 3. 10⁶ células de cada línea celular se centrifugaron en un tubo de centrifuga de 1,5 ml. Cada sobrenadante de célula de cultivo (100 µl) de las células CHO-K1 que contenían n.º 1 obtenido en el apartado (2) anterior y los hibridomas productores de n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 obtenidos en el Ejemplo 3 se añadió y se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, un anticuerpo de cabra dirigido contra IgG (H+L) humana marcada con FITC (SouthernBiotech) y un anticuerpo dirigido contra IgG (H+L) de ratón marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, se añadieron y se dejaron reposar sobre hielo durante 1 hora. Tras lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson). Entre tanto, se llevaron a cabo procedimientos similares a los anteriores usando un sobrenadante del cultivo de células CHO-K1 en las que no se habían introducido gen de anticuerpo alguno y medio para cultivo de hibridomas, de forma que se preparó una muestra de control negativo. Como resultado, las células a las que se habían añadido los anticuerpos n.º 1, n.º 2, n.º

3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 mostraron una intensidad de fluorescencia mayor en un 20 % o más que la del control. Específicamente, cuando se utilizó el anticuerpo n.º 1, la intensidad de fluorescencia se potenció hasta un 4700 % en el caso de SK-BR-3 y 5500 % en el caso de MDA-MB-231 V. También, cuando se usaron los anticuerpos n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6, se potenció la intensidad de fluorescencia. Mediante estos resultados, se reveló que la proteína CAPRIN-1 se expresaba sobre las superficies de las membranas celulares de las líneas celulares de cáncer humano. Este porcentaje de mejora en la intensidad de fluorescencia anterior, expresada como porcentaje de la intensidad promedio de la fluorescencia (nivel) en cada tipo de célula, se calculó mediante la siguiente fórmula.

Porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia promedio (porcentaje de mejora en la intensidad de la fluorescencia) (%) = ((nivel MFI en las células que han reaccionado con el anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1) - (nivel MFI de control) / (nivel MFI de control) x 100.

(4) Efectos antitumorales (actividad ADCC) de los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN-1 n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 sobre células cancerosas

A continuación, se evaluó la actividad citotóxica de los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN1 n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 frente a diferentes células cancerosas humanas. Cada sobrenadante de cultivo celular productor de n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, o n.º 6 obtenido en el Ejemplo 3 y el apartado (2) anterior se purificó usando Hitrap ProteinA Sepharose FF (GE HealthCare), sometida a sustitución de tampón con PBS(-), y a continuación se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (Millipore). Los resultantes se utilizaron como anticuerpos para la medición de la actividad. 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 se recogieron en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100 µCi de cromo 51, y a continuación la incubación se llevó a cabo a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, el resultante se lavó tres veces con medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 %. Las células se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo en V a 10³ células por pocillo para su uso como células diana. Los anticuerpos purificados anteriores (1 µg cada) se añadieron a las células. 5 x 10⁴ células de linfocitos separadas de sangre periférica humana de acuerdo con un método convencional se añadieron posteriormente, y a continuación se cultivaron durante 4 horas a 37 °C en condiciones de 5 % de CO₂. Tras el cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células tumorales dañadas en un sobrenadante del cultivo, y se calculó la actividad citotóxica de cada anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1 frente a las células cancerosas. Como muestras de control negativo, se utilizaron una muestra preparada por adición de PBS en lugar de los anticuerpos y una muestra preparada añadiendo un anticuerpo control de isotipo en lugar de los anticuerpos. Como resultado, los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 muestran 40 %, 26,4 %, y 32,4 % de actividad citotóxica, respectivamente, frente a MDA-MB-157 (véase la Fig. 2). También, los anticuerpos n.º 4, n.º 5, y n.º 6 muestran 31,0 %, 30,9 %, y 19,0 % de actividad citotóxica, respectivamente. Por el contrario, la actividad de la muestra preparada por adición de PBS como control negativo y la actividad de la muestra preparada por adición del anticuerpo control de isotipo como control negativo fueron 1,1 % y 2,0 %, respectivamente. Análogamente, se examinó la actividad citotóxica de los anticuerpos n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 contra otras células de cáncer humano incluyendo líneas celulares de glioma T98G y U373, líneas celulares de cáncer de pulmón A549 y QG56, líneas celulares de cáncer renal Caki-1 y ACHN, una líneas celulares de cáncer de cuello de útero SW756, una línea celular de cáncer de vejiga T24, una línea celular de cáncer esofágico KYSE180, líneas celulares de cáncer gástrico MNK28 y MNK45, una línea celular de cáncer colorrectal SW480, una línea celular de leucemia AML5, y una línea celular de linfoma de Ramos. Como resultado, el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 18,0 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 12 % o superior contra T98G (1,3 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 23,3 % y los anticuerpos del n.º 2 al n.º 6 mostraron una actividad del 16 % o superior contra U373 (3 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 36,3 % y los anticuerpos del n.º 2 al n.º 6 mostraron una actividad del 24 % o superior contra A549 (2,6 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 33,0 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 20 % o superior contra QG56 (0,2 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 27,0 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 23 % o superior contra Caki-1 (3,0 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 26,0 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 14 % o superior contra ACHN (1,5 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 29,7 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 16 % o superior contra SW756 (2,5 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 25,6 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 18 % o superior contra T24 (2,1 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 27,6 % y los anticuerpos n.º 2 a 6 mostraron una actividad del 22 % o superior contra KYSE180 (3,0 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 21,7 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 15 % o superior contra MNK28 (1,7 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 25,3 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 10 % o superior contra MNK45 (2,3 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 26,9 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 17 % o superior contra SW480 (1,3 % en el caso del control de isotipo), el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 13,1 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 10 % o superior contra AML5 (3,0 % en el caso del control de isotipo), y el anticuerpo n.º 1 mostró una actividad del 11,7 % y los anticuerpos n.º 2 a n.º 6 mostraron una actividad del 10 % o superior contra Ramos (4,1 % en el caso del control de isotipo). Los anteriores resultados demuestran que los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN-1 así obtenidos (n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6) dañan diferentes células cancerosas humanas que expresan CAPRIN-1.

(5) Efectos antitumorales (actividad CDC) de los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN-1 n.º 1, n.º 2, y n.º 3 sobre células cancerosas

5 A continuación, se evaluó la actividad citotóxica (actividad CDC) de los anticuerpos dirigidos contra CAPRIN1 n.º 1, n.º 2, y n.º 3 frente a diferentes células cancerosas humanas. La sangre extraída de un conejo se añadió a un tubo Eppendorf, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, y a continuación se sometió a 5 minutos de centrifugación a 3000 rpm. A continuación, se preparó el suero para medición de la actividad CDC. 10⁵ células MDA-MB-231V de la línea de cáncer de mama humano se recogieron en un tubo de centrífuga de 50 ml, se añadieron 100
10 μ Ci de cromo 51, y a continuación la incubación se llevó a cabo a 37 °C durante 2 horas. El resultante se lavó tres veces con medio RPMI que contenía FBS al 10 %. Posteriormente, las células se suspendieron en medio RPMI que contenía el suero de conejo anteriormente preparado (50 %), y a continuación se añadió a una placa de 96 pocillos con un fondo plano en V a 10³ células por pocillo. 1 mg de cada uno de los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 obtenido en el Ejemplo 3 y (2) anterior se añadieron a las células cuando se cultivaron durante 4 horas a 37 °C en condiciones de 5 % de CO₂. Tras el cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células tumorales dañadas en un sobrenadante del cultivo, y se calculó la actividad CDC de cada anticuerpo dirigido contra MDA-MB-231V. Como resultado, los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 mostraron aproximadamente un 30 % de actividad CDC. Por tanto, se reveló con n.º 1, n.º 2, and n.º 3 pueden dañar las células tumorales que expresan CAPRIN-1 también mediante la actividad CDC.

20 (6) Afinidad de unión

Para calcular la constante de afinidad Ka a una molécula de CAPRIN-1 del anticuerpo n.º 1 anterior, la proteína recombinante CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 2 se ajustó para tener una concentración de 20 μ g/ml con una
25 solución de Acetate 4.5 (GE), y a continuación se inmovilizó en una placa sensora CM5 (GE) de acuerdo con un método convencional; esto es, un método de inmovilización de acoplamiento de aminas usando un Amine Coupling Kit (GE). Como control de referencia (célula de referencia) se usó placa sensora con 20 μ g/ml de albúmina derivada de suero de bovino inmovilizada a l mismo por el mismo método. Una placa sensora a la que se había inmovilizado la molécula CAPRIN-1 se configuró en BIACORE 2000, 40 μ l de cada una de las soluciones de anticuerpo (analito)
30 preparada para tener una concentración (100, 80, 40, 20, 10, 5, o 2.5 μ g/ml) se aplicaron a un caudal de 20 μ l/minuto, se midió el ángulo de la resonancia de plasmón superficial en el momento de la unión del anticuerpo a la molécula CAPRIN-1 inmovilizada sobre la placa sensora, por lo que se pudieron obtener todos los valores de UR (Unidad de resonancia). A continuación, se aplicó una solución de tampón de análisis HBS-EP (GE), y a continuación se determinó el ángulo de resonancia tras la disociación del anticuerpo de la molécula CAPRIN-1, y a
35 continuación se obtuvo el valor de UR en ese momento. Se aplicó análogamente una solución de anticuerpo a una placa sensora control de referencia (célula de referencia), se midieron el ángulo de resonancia en el momento de la reacción de inmovilización y el ángulo de resonancia en el momento de la reacción de disociación, y de esta forma se obtuvieron los valores de la UR del fondo. Antes de la aplicación del anticuerpo con cada concentración, se aplicó Glycine 2.0 (GE) para regenerar la placa sensora que tienen inmovilizado sobre la misma CAPRIN1 y albúmina derivada de suero de bovino. A continuación, la siguiente muestra se sometió a la medición. La constante de
40 velocidad de asociación (k_{on}) y la constante de velocidad de disociación (k_{off}) se calcularon a partir de los valores de UR obtenidos para cada concentración de anticuerpos usando el programa informático de análisis de afinidad BIA evaluation, de forma que se calculó la constante de afinidad $Ka(=k_{on}/k_{off})$. Como resultado, la constante de afinidad Ka del anticuerpo n.º 1 fue de $4,6 \times 10^7 M^{-1}$.

45 **Ejemplo 5** Efectos antitumorales *in vivo* de los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 dirigidos contra CAPRIN-1 en ratones
(1) Efectos antitumorales en ratones en los que se trasplantaron células tumorales de ratón

A continuación, se evaluaron los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 dirigidos contra CAPRIN-1 obtenidos de esta manera para sus efectos antitumorales *in vivo* en ratones que soportan tumores. Los anticuerpos usados en el presente documento se prepararon mediante purificación en columna del sobrenadante del cultivo de dada célula productora del n.º 1, n.º 2, o n.º 3 de una manera similar a la anterior.

Se examinaron los efectos antitumorales de los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 utilizando ratones que soportan tumores en los cuales se ha trasplantado una línea de células cancerosas derivada de ratón que expresa CAPRIN-1. Se trasplantaron células 4T1 (adquiridas de la ATCC) por vía subcutánea a la región dorsal de 40 ratones Balb/c (Japan SLC Inc.) a 5×10^5 células (para un ratón). Se dejó que los tumores crecieran hasta alcanzar un tamaño de aproximadamente 5 mm de diámetro. Los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 se administraron cada uno por vía intraperitoneal a 10 ratones de entre los 30 ratones que soportaban el tumor en una cantidad de 200 μ g (en 200 μ l) para un ratón. Posteriormente, la misma cantidad de cada anticuerpo se administró por vía intraperitoneal a cada ratón que soporta el tumor 3 veces en un total de 2 días. Se midieron los tamaños tumorales cada día y se examinaron los efectos tumorales mediante observación. Mientras tanto, como grupo control, se administró PBS (-) en vez de los anticuerpos a los 10 ratones restantes que soportaban el tumor. Como resultado de la observación de los efectos antitumorales, en el grupo de ensayo al cual se ha administrado los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 dirigidos contra CAPRIN-1, cuando el volumen del tumor al inicio de la administración del anticuerpo se designó como que se encontró que 100 % de tumores habían retrocedido al 51 %, 84 %, y 93 %, en el día 4,

aproximadamente un 31 %, 56 % y 70 % en el día 6, y 9 %, 34 %, y 54 % en el día 8 y se encontró que los tumores habían retrocedido casi completamente antes de los días 10 a 14 (véase la Fig. 3). En el grupo del control al cual se había administrado PBS(-), al tamaño del tumor aumentó hasta aproximadamente 230 %, 290 %, 470 % y 800 % en los días 4, 6, 8, y 11, respectivamente (véase la Fig. 3). Se demostró por los resultados que los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3 obtenidos presentan fuertes efectos antitumorales *in vivo* contra las células cancerosas derivadas de ratón que expresan CAPRIN-1. Se calculó el tamaño del tumor como un volumen utilizando la fórmula: longitud del eje mayor x longitud del eje menor x longitud del eje menor x 0,5.

(2) Efectos antitumorales sobre ratones a los cuales se trasplantaron células tumorales humanas

A continuación, se evaluaron los efectos antitumorales *in vivo* del anticuerpo n.º 1 dirigido contra CAPRIN-1 en ratones que soportan el tumor. Se preparó el anticuerpo n.º 1 utilizado en el presente documento de una manera similar al anterior mediante purificación en columna de un sobrenadante del cultivo de células productoras del anticuerpo. Una línea ZR75-1 de células cancerosas derivada de ser humano (adquirida de la ATCC) que expresa CAPRIN-1 se trasplantó mediante las regiones en diez ratones Balb/c-nu/nu de 5 semanas de edad (Japan SLC Inc.) a 10^7 células/ratón. Se inició la administración de anticuerpos en el día 4 después del trasplante de células. El anticuerpo n.º 1 se administró por vía intraperitoneal a cinco ratones que soportaban el tumor a 200 µg/ratón. Como un control de referencia, un anticuerpo control de la IgG humana (en una cantidad igual que la del anticuerpo n.º 1) se administró a los cinco ratones restantes que soportaban el tumor. En el día 3 después de la administración, cada anticuerpo se administró una vez, y a continuación se midieron los tamaños tumorales y de esta manera se observaron los efectos antitumorales. Como resultado, el volumen promedio del tumor en el caso del grupo al cual se había administrado el anticuerpo n.º 1, se encontró que había retrocedido al 66 % en el día 21 tras el trasplante de cáncer, cuando el volumen promedio del tumor del control de referencia se designó como 100 %.

A continuación, se evaluaron los efectos antitumorales *in vivo* del anticuerpo n.º 3 dirigido contra CAPRIN-1 en ratones que soportan el tumor. Se preparó el anticuerpo n.º 3 utilizado en el presente documento de una manera similar al anterior mediante purificación en columna de un sobrenadante del cultivo de células productoras del anticuerpo. Una línea MCF7 de células cancerosas derivada de ser humano (adquirida de la ATCC) que expresa CAPRIN-1 se trasplantó por vía subcutánea mediante las regiones en diez ratones Balb/c-nu/nu de 5 semanas de edad (Japan SLC Inc.) a 10^6 células/ratón. Después que el diámetro de cada tumor alcanzara aproximadamente 7 mm, se inició la administración del anticuerpo. Se administró PBS(-) (en la misma cantidad que la del anticuerpo n.º 3) como un control de referencia para los cinco ratones restantes que soportan el tumor. Se midieron los tamaños de los tumores y a continuación se observaron los efectos antitumorales. Como resultado, el volumen promedio del tumor en el caso del grupo al cual se había administrado el anticuerpo n.º 3, se encontró que había retrocedido al 45 % en el día 26 tras el trasplante de cáncer, cuando el volumen promedio del tumor del control de referencia se designó como 100 %. Se demostró por los resultados que los anticuerpos n.º 1, y n.º 3 obtenidos de esta manera presentan fuertes efectos antitumorales *in vivo* sobre las células cancerosas derivadas de ser humano que expresan CAPRIN-1.

Ejemplo 6 Identificación del epítipo de la proteína CAPRIN-1, a la cual se unen los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 contra CAPRIN-1

Con el uso de los anticuerpos n.º 1, n.º 2, y n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6 dirigidos contra CAPRIN-1 obtenidos en el Ejemplo 4 (2) que reaccionan con las superficies celulares de las células cancerosas, se identificó un epítipo peptídico en una proteína CAPRIN-1 que va ser reconocida por los anticuerpos. Se sintetizaron 93 péptidos candidatos, consistiendo cada uno en 12 a 16 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1. Se disolvió cada péptido en DMSO a una concentración de 1 mg/ml.

Se disolvió cada péptido en tampón carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6) a una concentración de 30 µg/ml, añadido a una placa de 96 pocillos (Nunc, Producto N.º 436006) a 100 µl por pocillo, y a continuación se dejó reposar a 4 °C durante la noche. Se descartó la solución, se añadió etanolamina 10 mM/tampón carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6) a 200 µl por pocillo, y a continuación se dejó reposar la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Se descartó la solución, se lavó la placa dos veces con PBS (PBST) que contenía Tween 20 al 0,5 % de tal manera que se preparó la placa con cada péptido inmovilizado del anterior.

Se añadió un sobrenadante del cultivo celular que contenía el anticuerpo monoclonal quimérico de ser humano-pollo (n.º 1) y los anticuerpos monoclonales (n.º 2, y n.º 3, n.º 4, n.º 5, y n.º 6) de ratón obtenidos en el Ejemplo 4 (2) se añadieron a la placa a 50 µl por pocillo. Después de 1 hora de agitar a temperatura ambiente, se retiró la solución, y a continuación, se lavó la placa tres veces con PBST. A continuación, un anticuerpo dirigido contra IgG humana marcado con HRP (Invitrogen) diluido 3000 a 4000 veces con PBST (una solución de anticuerpo secundario) se añadió a cada pocillo del anticuerpo monoclonal quimérico de ser humano-pollo y un anticuerpo dirigido contra IgG de ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 3000 a 4000 veces con PBST (una solución de anticuerpo secundario) se añadió a cada pocillo del anticuerpo monoclonal de ratón, a 50 µl por pocillo, y a continuación se retiró la solución, seguido por seis veces de lavado con PBST.

Se añadió una solución sustrato de TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30

- minutos durante la reacción del colorante. Tras el desarrollo del color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se identificó el polipéptido de la SEQ ID NO: 37 como una secuencia parcial de CAPRIN-1 que es reconocida por todos los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 6 dirigidos contra CAPRIN-1. Además, el péptido de la SEQ ID NO: 69 se identificó como una secuencia parcial en el anterior polipéptido de la SEQ ID NO: 37, que es reconocido por los anticuerpos monoclonales n.º 1, n.º 4, y n.º 5. Se identificó también el péptido de la SEQ ID NO: 70 como una secuencia parcial en el anterior polipéptido de la SEQ ID NO: 37, que es reconocido por los anticuerpos monoclonales n.º 2, n.º 3, y n.º 6.
- 10 Como resultado, se reveló que el polipéptido de la SEQ ID NO: 37 contiene regiones del epítipo para los anticuerpos n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5 y n.º 6 contra CAPRIN1.

Aplicabilidad industrial

- 15 Los anticuerpos de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir un cáncer.

Texto libre del listado de secuencias

SEQ ID NOS: 31-36, 38, 39, 64, y 65: cebadores

20

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toray Industries, Inc.

25

<120> Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer

<130> PH-4601-PCT

30

<150> JP 2010-023451

<151> 04-02-2010

<160> 106

35

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<223>

45

<400> 1

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu 130 135 140	615
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys 145 150 155	663
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly 160 165 170	711
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr 175 180 185 190	759
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln 195 200 205	807
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu 210 215 220	855
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu 225 230 235	903
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250	951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270	999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285	1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300	1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315	1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala 320 325 330	1191
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala 335 340 345 350	1239
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 355 360 365	1287
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	1335

ES 2 583 627 T3

	370		375		380		
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca						1383	
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	385		390		395		
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa						1431	
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	400		405		410		
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca						1479	
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	415		420		425		430
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa						1527	
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln		435		440			445
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa						1575	
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu		450		455			460
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act						1623	
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr		465		470			475
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag						1671	
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln		480		485			490
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca						1719	
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala		495		500			505
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt						1767	
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val		515		520			525
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag						1815	
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln		530		535			540
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa						1863	
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln		545		550			555
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat						1911	
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His		560		565			570
ggg tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct						1959	
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro		575		580			585
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat						2007	
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn		595		600			605
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg						2055	
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met		610		615			620
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt						2103	

ES 2 583 627 T3

Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly	
625	630
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct	2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	
640	645
650	
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655	660
665	670
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675	680
685	
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa	2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln	
690	695
700	
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca	2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705	
aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatth ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcett gcacatgata ctacagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggg gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatag ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtagtatac tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatgtgata	3429
agcaaaacaa ataaaacggt tataaaagt gtatcttgaa aactgggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctoca	3549

ES 2 583 627 T3

gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt 3909
ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969
tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt 4029
caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
aaaataagtt cttagacttt ctcatgtgtg gttgtgttac atcatattgg aagggttaac 4149
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg cttaaataga 4209
catctgcctg ggatgtacca caaccatatt ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
atltgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaaactat aatttttctt 4569
tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
ccttttgttt ggtcaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929
tgattacctt gatttagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcogaa ttcaaaccct 5289
tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttg gttgttttta agcattctaa 5349
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
tcttcatacc tttttocatt ttgaatccta caaaaact gcaaaagact agtgaatggt 5529
taaaattaca ctagattaa taatatgaaa gtc 5562

<210> 2
<211> 709

ES 2 583 627 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

5

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
 210 215 220
 Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
 225 230 235 240
 Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
 245 250 255
 Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
 260 265 270
 Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
 275 280 285
 Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
 290 295 300
 Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320
 Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335
 Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
 340 345 350
 Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365
 Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400
 Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415
 Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430
 Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile

ES 2 583 627 T3

450	455	460	
Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala			
465	470	475	480
Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly			
	485	490	495
Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro			
	500	505	510
Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro			
	515	520	525
Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser			
	530	535	540
Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu			
545	550	555	560
Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser			
	565	570	575
Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln			
	580	585	590
Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg			
	595	600	605
Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly			
	610	615	620
Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg			
625	630	635	640
Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe			
	645	650	655
Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln			
	660	665	670
Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg			
	675	680	685
Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn			
	690	695	700

Thr Gln Gln Val Asn
705

5 <210> 3
<211> 3553
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

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

<400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg      60
ctctcggcgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgcc      120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc      180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc gcc agc aag tcg      231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
      1             5             10
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg      279
Ser Gly Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
      15             20             25             30
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc      327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
      35             40             45
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac      375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
      50             55             60
aag aaa ctt ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
      65             70             75
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat      471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
      80             85             90
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa      519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
      95             100             105             110
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca      567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
      115             120             125
ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
      130             135             140
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
      145             150             155
ttg gga gat gat gaa gtg ccg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga      711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly

```

15

ES 2 583 627 T3

160	165	170	
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat			759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr			
175	180	185	190
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag			807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln			
	195	200	205
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa			855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu			
	210	215	220
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag			903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu			
	225	230	235
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat			951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn			
	240	245	250
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac			999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp			
255	260	265	270
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa			1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln			
	275	280	285
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa			1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu			
	290	295	300
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt			1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val			
	305	310	315
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca			1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala			
	320	325	330
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca			1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala			
335	340	345	350
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg			1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met			
	355	360	365
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat			1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn			
	370	375	380
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca			1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr			
	385	390	395
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa			1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu			
	400	405	410
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca			1479

Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr		
415					420					425					430		
cag	gtt	cct	ttg	gta	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tac	aca	gca	tct	caa	1527	
Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln		
				435					440					445			
ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	caa	cga	cca	cag	aag	gaa	1575	
Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu		
			450					455					460				
cca	att	gat	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	1623	
Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr		
		465					470					475					
aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gcg	tct	cag	cct	caa	gta	ttt	cag	1671	
Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln		
	480					485					490						
gct	ggg	aca	agc	aaa	cct	tta	cat	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	1719	
Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala		
495					500					505					510		
gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	1767	
Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val		
				515					520					525			
cct	cct	ggt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	aaa	cag	caa	aat	cag	tac	cag	1815	
Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln		
			530					535					540				
gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	cct	cac	caa	gta	gaa	caa	1863	
Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln		
		545					550					555					
aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	1911	
Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His		
	560					565					570						
ggt	tcc	cca	gac	cag	tcc	cat	caa	gtg	act	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	1959	
Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro		
575					580					585					590		
cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	tac	aat	2007	
Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn		
				595					600					605			
agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	2055	
Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met		
			610					615					620				
aat	gga	tac	cgg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	2103	
Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly		
		625					630					635					
tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	aca	cag	tct	2151	
Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser		
	640					645						650					
cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gat	tac	tct	ggc	tat	caa	cgg	gat	gga	tat	2199	
Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr		
655					660					665					670		

ES 2 583 627 T3

cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc 2247
 Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala
 675 680 685

cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcttagctcc taagtggagc 2294
 Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 690

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt 2354

tccagacttg ttgctagggg ttaaagaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttgagcc 2414

caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac 2474

tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt tttccaact gaaaattatt tttcaggtcc 2534

taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg 2594

gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654

tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774

gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834

agctatactt aaaaaaatt acaggttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga 2894

aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954

gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc 3014

ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat 3074

ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134

cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggta 3194

tgttctttcc cacctttag catattogat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254

tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314

gttatgtagt ttctttttta cagtttaggt aataaggctt gttttcattc tgggtgcttt 3374

attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434

atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgetgtatct attccaacg 3494

cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa ttttgttga atgaatgaa 3553

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

5

<400> 4

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala

10

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 690

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

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

<400> 5

gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt 57
 Met Ala Leu Ser
 1

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 105
 Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 5 10 15 20

15

ES 2 583 627 T3

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
25 30 35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
40 45 50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
55 60 65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
70 75 80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
120 125 130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
135 140 145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
150 155 160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
165 170 175 180	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
185 190 195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
200 205 210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
215 220 225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	

ES 2 583 627 T3

	265		270		275	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc						921
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys						
	280		285		290	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct						969
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro						
	295		300		305	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag						1017
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu						
	310		315		320	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag						1065
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu						
	325		330		335	340
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct						1113
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser						
	345		350		355	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct						1161
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser						
	360		365		370	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt						1209
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser						
	375		380		385	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc						1257
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe						
	390		395		400	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa						1305
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys						
	405		410		415	420
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag						1353
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln						
	425		430		435	
cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca						1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys						
	440		445			
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaagcaca aaaacacact ggccagtgta						1462
ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg						1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg						1582
gaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa						1605

<210> 6

<211> 448

5 <212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 6

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

10

ES 2 583 627 T3

1				5					10					15			
Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr		
			20					25					30				
Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val		
		35					40					45					
Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu		
	50					55					60						
Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu		
65					70					75					80		
Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile		
				85					90					95			
His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr		
			100					105					110				
Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn		
		115					120					125					
Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu		
	130					135					140						
Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu		
145					150					155					160		
Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr		
				165					170					175			
Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly		
			180					185					190				
Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val		
		195					200					205					
Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu		
	210					215					220						
Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg		
225					230					235					240		
Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe		
				245					250					255			

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

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

10

<400> 7

ES 2 583 627 T3

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	

ES 2 583 627 T3

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275	280
285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290	295
300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305	310
315	320
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325	330
335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340	345
350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355	360
365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370	375
380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385	390
395	400
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405	410
415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420	425
430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435	440
445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450	455
460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465	470
475	480
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485	490
495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500	505
510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	

ES 2 583 627 T3

515	520	525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa			1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys			
530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag			1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
545	550	555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca			1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr			
	565	570	575
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act			1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr			
	580	585	590
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc			1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser			
	595	600	605
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt			1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg			
	610	615	620
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc			1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe			
	625	630	635
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac			1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn			
	645	650	655
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc			2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly			
	660	665	670
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag			2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln			
	675	680	685
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc			2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro			
	690	695	700
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa			2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
	705	710	715
tctgattcac aggattatgt ttaaagcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccttttcagg aaacttattg taaagggact			2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag			2334
gaaactatct ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac			2394
tcagattcct cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc			2454
atagttatct gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca			2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc			2574

ES 2 583 627 T3

agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaca 3294
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354
 tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtatfff ctgtgcagaa attgaatfff gttttattag catttagcta aggaatfff 3714
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaca 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttatfff aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtatff ctcttgctag cacctcccgt 4014
 tgtgcgcttt aatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatttta 4074
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctatggtgt atgcttacia 4134
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

5

<400>8

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

<400>9

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

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt 1536
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc 1584
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa 1632
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag 1680
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca 1728
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act 1776
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc 1824
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt 1872
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc 1920
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac 1968
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc 2016
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag 2064
 Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga 2109
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 690 695 700

tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggag agctgttcca tagtctgcat 2169

gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga 2229

aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289

gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349

ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgttttttagg aagtacttac 2409

tgaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469

ES 2 583 627 T3

attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatthaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
 ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttgccag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
 aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atttttaaata taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcact tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
 tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
 ggtctgtttt tcattctggg gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249
 aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
 cttcactgct gtatctatth ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
 aataaact tgttgaaatga atgaatgaat gactactggg ggaatactcc attagctcta 3429
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtgggga caagctgcc acatgcttct 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaataa tatttgaaag aaaaaccaa 3609
 tgccattttt gtcttctagg tcgtggaggg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaaggttat tatctatthg ttctcccttt 3789
 caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttatc tgcatttct tcctaagcgt 3909
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcaccct tgcttaggag taaaacataa 3969
 tacactttac aggggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga 4089
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
 tttcacagct tttccgggta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209
 atgggccctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269
 ccaaacact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329

ES 2 583 627 T3

```

agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389
aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509
ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaataa ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629
tttcctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccacco 4689
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929
tgcatttatc 4939

```

5

```

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

<400> 10

```

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu

ES 2 583 627 T3

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 11

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

5

10

15

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

385		390		395		400											
	cag cct atg aat ccg	aca caa aac atg gac	atg ccc cag ctg gtt tgc														1248
	Gln Pro Met Asn Pro	Thr Gln Asn Met Asp Met	Pro Gln Leu Val Cys														
		405		410		415											
	cct cca gtt cat tct	gaa tct aga ctt gct	caa cct aat caa gtt cct														1296
	Pro Pro Val His Ser	Glu Ser Arg Leu Ala	Gln Pro Asn Gln Val Pro														
		420		425		430											
	gta caa cca gaa gct	aca cag gtt cct ttg	gtt tca tcc aca agt gag														1344
	Val Gln Pro Glu Ala	Thr Gln Val Pro Leu	Val Ser Ser Thr Ser Glu														
		435		440		445											
	ggg tat aca gca tct	caa ccc ttg tac cag	cct tct cat gct aca gag														1392
	Gly Tyr Thr Ala Ser	Gln Pro Leu Tyr Gln	Pro Ser His Ala Thr Glu														
		450		455		460											
	caa cga cca caa aag	gaa cca att gac cag	att cag gca aca atc tct														1440
	Gln Arg Pro Gln Lys	Glu Pro Ile Asp Gln	Ile Gln Ala Thr Ile Ser														
		465		470		475											
	tta aat aca gac cag	act aca gcg tca tca	tcc ctt ccg gct gct tct														1488
	Leu Asn Thr Asp Gln	Thr Thr Ala Ser Ser	Leu Pro Ala Ala Ser														
		485		490		495											
	cag cct cag gta ttc	cag gct ggg aca agc	aaa cca tta cat agc agt														1536
	Gln Pro Gln Val Phe	Gln Ala Gly Thr Ser	Lys Pro Leu His Ser Ser														
		500		505		510											
	gga atc aat gta aat	gca gct cca ttc caa	tcc atg caa acg gtg ttc														1584
	Gly Ile Asn Val Asn	Ala Ala Pro Phe Gln	Ser Met Gln Thr Val Phe														
		515		520		525											
	aat atg aat gcc cca	gtt cct cct gtt aat	gaa cca gaa act ttg aaa														1632
	Asn Met Asn Ala Pro	Val Pro Pro Val Asn	Glu Pro Glu Thr Leu Lys														
		530		535		540											
	caa caa aat cag tac	cag gcc agt tat aac	cag agc ttt tct agt cag														1680
	Gln Gln Asn Gln Tyr	Gln Ala Ser Tyr Asn	Gln Ser Phe Ser Ser Glu														
		545		550		555											
	cct cac caa gta gaa	caa aca gac ctt cag	caa gaa cag ctt caa aca														1728
	Pro His Gln Val Glu	Gln Thr Asp Leu Gln	Gln Glu Gln Leu Gln Thr														
		565		570		575											
	gtg gtt ggc act tac	cat ggt tcc cag gac	cag ccc cac caa gtg act														1776
	Val Val Gly Thr Tyr	His Gly Ser Gln Asp	Gln Pro His Gln Val Thr														
		580		585		590											
	ggt aac cat cag cag	cct ccc cag cag aac	act gga ttt cca cgt agc														1824
	Gly Asn His Gln Gln	Pro Pro Gln Gln Asn	Thr Gly Phe Pro Arg Ser														
		595		600		605											
	agt cag ccc tat tac	aat agt cgt ggt gtg	tct cgt ggt ggt tcc cgt														1872
	Ser Gln Pro Tyr Tyr	Asn Ser Arg Gly Val	Ser Arg Gly Gly Ser Arg														
		610		615		620											
	ggt gct aga gcc tta	atg aat gga tac agg	ggc cct gcc aat gga ttc														1920
	Gly Ala Arg Gly Leu	Met Asn Gly Tyr Arg	Gly Pro Ala Asn Gly Phe														
		625		630		635											
	aga gga gga tat gat	ggt tac cgc cct tca	ttc tct aac act cca aac														1968

ES 2 583 627 T3

```

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

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc      2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
      660                               665                               670

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

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

```

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

<400> 12

```

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

```

5

10

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
675

- <210> 13
- <211> 2281
- 5 <212> ADN
- <213> *Canis familiaris*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(2154)
- <223>
- <400> 13

ES 2 583 627 T3

atg	ccg	tcg	gcc	acc	agc	ctc	agc	gga	agc	ggc	agc	aag	tcg	tcg	ggc	48
Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1				5					10					15		
ccg	ccg	ccc	ccg	tcg	ggt	tcc	tcc	ggg	agc	gag	gcg	gcg	gcg	gcg	gcg	96
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
			20					25						30		

ES 2 583 627 T3

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
 Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
 35 40 45

cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
 His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
 50 55 60

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240
 Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
 65 70 75 80

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt 288
 Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
 85 90 95

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat 336
 Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
 100 105 110

aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt 384
 Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 432
 Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc 480
 Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg 528
 Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg 576
 Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc 624
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac 672
 Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca 720
 Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc 768
 Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca 816
 Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca 864
 Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

ES 2 583 627 T3

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	

ES 2 583 627 T3

530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560			1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575			1728
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590			1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605			1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620			1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640			1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655			1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670			2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685			2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro 690 695 700			2112
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705 710 715			2154
tctgattcac aggattatgt ttaaaccgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat			2274
tgtcagc			2281

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

<400> 14

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

5

10

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe

ES 2 583 627 T3

	515		520		525											
	Asn Met	Asn Ala	Pro Val	Pro Pro	Val Asn	Glu Pro	Glu Thr	Leu Lys								
	530			535		540										
	Gln Gln	Asn Gln	Tyr Gln	Ala Ser	Tyr Asn	Gln Ser	Phe Ser	Ser Gln								
	545		550			555										560
	Pro His	Gln Val	Glu Gln	Thr Asp	Leu Gln	Gln Glu	Gln Leu	Gln Thr								
			565			570										575
	Val Val	Gly Thr	Tyr His	Gly Ser	Gln Asp	Gln Pro	His Gln	Val Thr								
			580			585										590
	Gly Asn	His Gln	Gln Pro	Pro Gln	Gln Asn	Thr Gly	Phe Pro	Arg Ser								
		595				600										
	Ser Gln	Pro Tyr	Tyr Asn	Ser Ser	Arg Gly	Val Ser	Arg Gly	Gly Ser	Arg							
	610				615											
	Gly Ala	Arg Gly	Leu Met	Asn Gly	Tyr Arg	Gly Pro	Ala Asn	Gly Phe								
	625			630				635								640
	Arg Gly	Gly Tyr	Asp Gly	Tyr Arg	Pro Ser	Phe Ser	Asn Thr	Pro Asn								
			645					650								655
	Ser Gly	Tyr Thr	Gln Ser	Gln Phe	Ser Ala	Pro Arg	Asp Tyr	Ser Gly								
			660					665								670
	Tyr Gln	Arg Asp	Gly Tyr	Gln Gln	Asn Phe	Lys Arg	Gly Ser	Gly Gln								
			675					680								685
	Ser Gly	Pro Arg	Gly Ala	Pro Arg	Gly Arg	Gly Gly	Pro Pro	Arg Pro								
								690								
	Asn Arg	Gly Met	Pro Gln	Met Asn	Thr Gln	Gln Gln	Val Asn									
	705					710										715

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

5

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

10

<400> 15

ES 2 583 627 T3

cgcgctctcgc cccgtecacc gattgactcg ccgctcttctg ccttctctccc gctcttttctt 60

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

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

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

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

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

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

ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt 399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe
95 100 105

gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag 447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln
110 115 120

aaa aca ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gag gaa 495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu
125 130 135

gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg 543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu
140 145 150

gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg 591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu
155 160 165 170

aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag 639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu
175 180 185

ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat 687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn
190 195 200

gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga 735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly
205 210 215

aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att 783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile
220 225 230

gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac 831
Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His

ES 2 583 627 T3

235		240		245		250		
cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt								879
Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val								
		255		260		265		
gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act								927
Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr								
		270		275		280		
gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg								975
Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met								
		285		290		295		
gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg								1023
Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp								
		300		305		310		
aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag								1071
Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln								
		315		320		325		330
gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct								1119
Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala								
		335		340		345		
caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca								1167
Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala								
		350		355		360		
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt								1215
Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe								
		365		370		375		
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat								1263
Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn								
		380		385		390		
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat								1311
Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His								
		395		400		405		410
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa								1359
Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu								
		415		420		425		
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca								1407
Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala								
		430		435		440		
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa								1455
Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln								
		445		450		455		
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac								1503
Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp								
		460		465		470		
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg								1551
Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val								
		475		480		485		490
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta								1599

ES 2 583 627 T3

Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val		
				495					500					505			
aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gta	ttc	aat	atg	aat	gcc	1647	
Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala		
			510					515					520				
cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	aaa	cag	caa	aat	cag	1695	
Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln		
		525					530					535					
tac	cag	gcc	agt	tac	aac	cag	agc	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gta	1743	
Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val		
	540					545					550						
gaa	caa	aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	gtt	ggc	act	1791	
Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr		
	555				560						565				570		
tat	cat	ggg	tct	cag	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg	act	ggg	aac	cac	cag	1839	
Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln		
				575						580				585			
cag	cct	cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	1887	
Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr		
			590					595					600				
tac	aac	agt	cgt	ggg	gtg	tct	cgt	gga	ggg	tcc	cgt	ggg	gct	aga	ggc	1935	
Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly		
		605					610					615					
ttg	atg	aat	gga	tac	aga	gga	cct	gct	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	1983	
Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr		
	620					625					630						
gat	ggg	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	act	aac	act	cca	aac	agt	ggg	tat	2031	
Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr		
	635				640					645					650		
aca	caa	tct	caa	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	tat	cag	cgg	2079	
Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg		
				655					660					665			
gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	2127	
Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro		
			670					675						680			
cgg	gga	gcc	cca	cga	ggg	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	2175	
Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly		
		685					690					695					
atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tctgattcac	aggattatgt				2228	
Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn								
	700					705											
ttaatc	gcca	aaaacacact	ggccagt	gta	ccataat	atg	ttaccaga	ag	agttattatc							2288	
tatttg	tct	ccctt	cagg	aaact	tattg	taaagg	gact	gtttt	catcc	cataa	agaca					2348	
ggact	aca	aat	tg	cagctt	atatt	acctg	gat	atgga	ag	gaaact	tatt	ttact	ctgca			2408	
tg	tct	gtcc	taag	cg	tcat	cttg	ag	cctt	gc	cat	gata	ctc	agatt	cc	tc	acccttgc	2468

ES 2 583 627 T3

```

ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc 2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccctagagtc 2588
attcagtggg aactgacaaa actaaaatat ttccottgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac 2708
atntagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tggtgccagc 2768
cttaggcttg acacggcagt gttcacctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg 2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt 2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc 2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga 3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068
cttgatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattggat 3128
aatcataaca ctcttggtta catgttttcc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188
acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248
gtgttttaga ttgatttccc tatttttagg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308
gtataagcaa acaataaaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

```

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

5

<400> 16

```

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val

ES 2 583 627 T3

	595		600		605											
	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg
	610						615					620				
	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser
	625					630					635					640
	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser
					645					650					655	
	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn
				660					665					670		
	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly
			675					680					685			
	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr
	690						695					700				
	Gln	Gln	Val	Asn												
	705															

- <210> 17
- <211> 3150
- 5 <212> ADN
- <213> *Equus caballus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (1)..(1917)
- <223>
- <400> 17

ES 2 583 627 T3

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa	48
Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu	
1 5 10 15	
agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc	96
Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val	
20 25 30	
aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg	144
Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala	
35 40 45	
ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag	192
Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu	
50 55 60	
cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt	240
Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu	
65 70 75 80	
gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act	288

ES 2 583 627 T3

Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Glu	Glu	Val	Arg	Thr			
				85					90					95				
gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga	gtg	cca	ata	ctc	tct	gaa	gaa	gag			336
Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu			
			100					105					110					
ttg	tcg	ctg	ttg	gat	gag	ttc	tac	aag	tta	gca	gac	cct	gta	cgg	gac			384
Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Val	Arg	Asp			
		115					120					125						
atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gag	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg			432
Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu			
		130				135					140							
tgg	gac	ttg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	tct	gtc	tgt	gga	aca	acc	tat			480
Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr			
145				150						155					160			
aaa	gct	ctg	agg	gaa	att	ggt	gag	cgt	ggt	ttc	cag	tcc	aac	tac	ttt			528
Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe			
			165						170					175				
gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	ctc	tgt	gag	gag	gaa	gag	gct			576
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala			
			180					185					190					
acc	tca	gct	cca	aca	gct	gaa	gac	cag	gga	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag			624
Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu			
		195				200						205						
cca	gca	gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat			672
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr			
	210					215					220							
gta	aat	aga	cag	ttt	atg	gca	gaa	gcg	cag	ttc	agt	ggt	gag	aag	gag			720
Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Ala	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu			
225					230					235					240			
cag	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtc	gag	acg	gtc	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc			768
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu			
			245						250					255				
cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	tct	cct	tca	gta	ccg	gag	ccc	cac	tct			816
Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser			
			260					265					270					
ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta			864
Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val			
		275					280					285						
cag	gac	ctt	atg	gcg	caa	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat			912
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp			
		290				295					300							
tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct			960
Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser			
305					310					315					320			
gca	cag	cct	atg	aat	cca	gca	cag	aat	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt			1008
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val			
				325					330					335				

ES 2 583 627 T3

tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val 340 345 350	1056
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser 355 360 365	1104
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr 370 375 380	1152
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile 385 390 395 400	1200
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala 405 410 415	1248
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser 420 425 430	1296
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val 435 440 445	1344
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu 450 455 460	1392
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser 465 470 475 480	1440
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln 485 490 495	1488
acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val 500 505 510	1536
acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg 515 520 525	1584
agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser 530 535 540	1632
cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly 545 550 555 560	1680
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tot aac act cca Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro 565 570 575	1728
aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc ccg gac tac tct Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser 580 585 590	1776

ES 2 583 627 T3

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

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

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

 tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt 1977
 taccagaaga gttattatct attgtttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg 2037
 ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg 2097
 aaactatttt tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac 2157
 tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatac 2217
 tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat 2277
 ctacaaatca gccctagagt ttcattggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag 2337
 gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat 2397
 taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca 2457
 tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcactcctc ggccaaaaga ctgtggttaa 2517
 aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaaagct aaaatgcaaa 2577
 attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat 2637
 ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct 2697
 tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct 2757
 gttgetaatc cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa 2817
 tctctcatgg ataaacctaa cactcttctg cacatgtttt tcctgcagcc tgaaggtttt 2877
 taaaaggaaa agatatcaaa tgctgtctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937
 aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagttagt 2997
 ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaaagt gtatcttgaa 3057
 acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117
 catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

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

<400> 18

5

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe
165 170 175

Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala
180 185 190

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 19

5

10

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg 60
 cggggacagc gcgaagcggc ctgcccaccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120
 ccacccttgc ccccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178
 atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

15

ES 2 583 627 T3

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	
115 120 125	
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa oct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	

ES 2 583 627 T3

agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag 1138
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc 1186
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg 1234
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat 1282
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat 1330
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat 1378
 Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400

atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc 1426
 Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg 1474
 Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag 1522
 Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag 1570
 Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460

att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca 1618
 Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt 1666
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag 1714
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat 1762
 Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525

gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac 1810
 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540

cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa 1858
 Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln

ES 2 583 627 T3

545	550	555	560	
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac				1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp				
	565	570	575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac				1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn				
	580	585	590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta				2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val				
	595	600	605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg				2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg				
	610	615	620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca				2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser				
	625	630	635	640
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct				2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala				
	645	650	655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc				2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe				
	660	665	670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt				2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg				
	675	680	685	
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag				2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln				
	690	695	700	
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact				2342
Gln Val Asn				
705				
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccotttcagg				2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt				2462
acattacctg gatatggaag gaaactatth ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat				2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat				2582
tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg				2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg				2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta				2762
gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca cgcacagatt aaaagcatac				2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca				2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag				2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctgga				3002

ES 2 583 627 T3

atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgtctgtat 3182
 tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttgtgca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaag 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtatcageta ctcaaaacaa ttctcagata ttcactatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagtcttg 4082
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgcttataaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataathtt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaattg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagttgtt gtagttagac 4442
 ttgtttattt ttttaagtgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
 accattgcag ttctagttag ttttaacgct tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682
 ttttaccaga gtacaggga ctgatgtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc 4802
 ctccccagc tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

ES 2 583 627 T3

ttaatattcc taaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
 tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
 ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac 5162
 ttaaggaat aggttattgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaactta gttttatcga gtataagtta 5282
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
 acttagaac tgttgatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
 caaagcctgt gagttgcata cacoctaagg aaaactcctt aagtgtctct tgaagagaga 5462
 agaaacaatt ctgggtotgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctct catagccttg atccttcacc 5582
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga 5702
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacocca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
 tggttcaact gtgtggtaa tgataaatat atgacttagt cggtatgato tggaaagact 5882
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
 ggggaaactg gatagggcag ttttctcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgggaagc 6062
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

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

5

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

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

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

10

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln

ES 2 583 627 T3

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgactgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctctga cttgctggtc ttgtcttcc ctcccgttt tttctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
```

ES 2 583 627 T3

Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu		
			15					20					25				
gcg	gcg	gcc	ggg	gca	gct	gcg	cgg	gct	tct	cag	cat	ccg	gca	acc	ggc	267	
Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly		
		30					35				40						
acc	ggc	gcc	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc	315	
Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile		
	45					50					55						
gac	aag	aaa	ctt	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggt	aaa	ctt	gat	gat	363	
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp		
60					65					70				75			
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg	411	
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu		
				80					85					90			
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca	459	
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala		
			95					100					105				
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa	507	
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys		
		110					115					120					
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	555	
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala		
	125					130					135						
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	603	
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp		
140					145					150					155		
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	651	
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser		
			160						165					170			
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	699	
Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe		
			175					180					185				
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	747	
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu		
		190					195					200					
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	795	
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys		
	205					210					215						
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	843	
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val		
220					225					230					235		
gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	891	
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln		
			240						245					250			
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gog	ccc	aca	gtg	gag	939	
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
			255					260					265				

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac	1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr	
525 530 535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa	1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu	
540 545 550 555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg	2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro	
685 690 695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt	2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca	2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga	2582
agtggtcttg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642
ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702

ES 2 583 627 T3

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc ttoccatta aattggagca 2762
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822
ctaccagcct tgacatagca ctcaactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882
tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942
ttgattggct cttctgaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
gacttacatg gggattggtc ctgtttgca ttccctacca taattgcatt gtcactacta 3122
atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgeta 3182
atggatggat aatcataaca cttttgtca catgtttct cctgcagcct gaaagttctt 3242
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362
agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542
ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta 3602
ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt 3662
ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtta acacaaaggc 3782
taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
ttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902
gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatgggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg 4082
gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt atttatttg gatggataaa 4202
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctaccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttg ttattccttt caacagcaac 4442
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622

ES 2 583 627 T3

```

tttgtttggg caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa cottaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac 5642
tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

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

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

5

10

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705

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

ES 2 583 627 T3

<400> 23

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtccegcgtc      60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc      120
tctcttctcog gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                    5                    10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                    20                    25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc      267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
                30                    35                    40
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc      315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
                45                    50                    55
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat      363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
                60                    65                    70                    75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg      411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
                80                    85                    90
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca      459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
                95                    100                    105
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa      507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
                110                    115                    120
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca      555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala
                125                    130                    135
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat      603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp
                140                    145                    150                    155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt      651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser
                160                    165                    170
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc      699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe
                175                    180                    185
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag      747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu
                190                    195                    200
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa      795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys
                205                    210                    215
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt      843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val
                220                    225                    230                    235

```

ES 2 583 627 T3

gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa	891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln	
240 245 250	
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag	939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu	
255 260 265	
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag	987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu	
270 275 280	
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca	1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala	
285 290 295	
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca	1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr	
300 305 310 315	
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala	
320 325 330	
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag	1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln	
335 340 345	
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa	1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln	
350 355 360	
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta	1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val	
365 370 375	
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg	1323
Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu	
380 385 390 395	
gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa	1371
Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln	
400 405 410	
gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca	1419
Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr	
415 420 425	
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct	1467
Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala	
430 435 440	
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca	1515
Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr	
445 450 455	
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct	1563
Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala	
460 465 470 475	
gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac	1611
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His	

ES 2 583 627 T3

480				485				490				
agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg	Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr	495	500	505	1659							
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg	Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr	510	515	520	1707							
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc	Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser	525	530	535	1755							
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg	Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu	540	545	550	1803							
caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa	Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln	560	565	570	1851							
gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca	Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro	575	580	585	1899							
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg	Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly	590	595	600	1947							
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat	Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn	605	610	615	1995							
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act	Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr	620	625	630	2043							
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac	Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr	640	645	650	2091							
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct	Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser	655	660	665	2139							
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca	Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro	670	675	680	2187							
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa	Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	685	690	695	2235							
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag					2295							
ttaccagaag agttattatc tatttgttct cccttcagg aaacttattg taaagggact					2355							
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag					2415							
gaaactatgt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata					2475							
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata					2535							

ES 2 583 627 T3

atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtgggtta gcaaaactgc atttcatagc 2715
 tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctcactagtc ttctggccaa 2835
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tottttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895
 gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955
 ataactctga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca 3075
 taattgcatt gtcactacta atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata 3135
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttgttca catgttttct 3195
 cctgcagcct gaaagttcct aaagaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagccttggg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615
 cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgctgtcc cattccattt tatgtcatgg agaataatt 3735
 ccaacttgga acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035
 tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttggc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaaggtgta aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395

ES 2 583 627 T3

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg 4815
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt 5115
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
 caccctaagg aaaactcctt aagtgcctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
 tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
 gaagcttgag cagtttctct catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
 tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa 5595
 tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
 aagacactgg agtgaccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 5775
 tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
 ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
 tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg 6075
 ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

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

5

<400> 24

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
 645 650 655

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

Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
 675 680 685

Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 690 695

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

5

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

10

<400> 25

gctggctggc taagtccctc ccgcgcggc tcttgtccca ctaggagcag ctcaagaccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	226
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	
115 120 125	
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	

ES 2 583 627 T3

gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	
465 470 475 480	

ES 2 583 627 T3

tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt	1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser	
485 490 495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag	1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln	
500 505 510	
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat	1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Ala Asn	
515 520 525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac	1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn	
530 535 540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa	1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln	
545 550 555 560	
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac	1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	
565 570 575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac	1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	
580 585 590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta	2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	
595 600 605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg	2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	
610 615 620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	
625 630 635 640	
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	
675 680 685	
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttgaag	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atctttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477

ES 2 583 627 T3

```

aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta 2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597
aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt 2657
caaatggcca gataagccac agttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat 2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtggttctaa ataccaacat atttctgatg 2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggtt ggccatgaca 3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatocca ccttgtagca 3197
tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gttcaacag catgtaaaaa 3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377
gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437
ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497
catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

```

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

5

<400> 26

```

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn

ES 2 583 627 T3

	580		585		590	
	Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val					
	595		600		605	
	Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg					
	610		615		620	
	Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser					
	625		630		635	640
	Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala					
		645		650		655
	Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe					
		660		665		670
	Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn					
		675		680		685
	Ile Leu Trp Trp					
	690					

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

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

 <400> 27

5

10

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gccgcaccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc	60
tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtcattcc ctcccgttt tttcctctcc	120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc	171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly	
1 5 10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag	219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	
15 20 25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc	267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	
30 35 40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc	315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile	
45 50 55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat	363

15

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375	1275
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro 380 385 390 395	1323
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser 400 405 410	1371
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala 415 420 425	1419
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser 430 435 440	1467
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455	1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475	1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490	1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505	1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520	1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851

ES 2 583 627 T3

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Ser Phe Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc	2237
Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
685 690	
ttctgttctg gccttgggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aattttattt tcaggtctta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat	2597
atntaggtc agaacccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacct	2657
ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa	2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctoccaaat tcttaggacc ttgatgtcat	2777
taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa	2837
aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg	2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaactctg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137

ES 2 583 627 T3

```
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctggtacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attoccaaag 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508
```

5

```
<210> 28
<211> 692
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 28
```

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

Ile Leu Trp Trp
 690

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

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

<400> 29

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

15

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

															420																425																430																															
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca																1344																																																														
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr																																																																														
															435																440																445																															
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg																1392																																																														
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Gln Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met																																																																														
															450																455																460																															
tca ctg aat gca gac cag acc cgg tca tca tca tca ctt ccc act gca																1440																																																														
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala																																																																														
															465																470																475																480															
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc																1488																																																														
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser																																																																														
															485																490																495																															
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta																1536																																																														
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val																																																																														
															500																505																510																															
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt																1584																																																														
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu																																																																														
															515																520																525																															
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat																1632																																																														
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn																																																																														
															530																535																540																															
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag																1680																																																														
Gln Pro His Gln Val Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln																																																																														
															545																550																555																560															
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg																1728																																																														
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val																																																																														
															565																570																575																															
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc																1776																																																														
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg																																																																														
															580																585																590																															
aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca																1824																																																														
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser																																																																														
															595																600																605																															
cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga																1872																																																														
Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly																																																																														
															610																615																620																															
ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg																1920																																																														
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro																																																																														
															625																630																635																640															
aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca																1968																																																														
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser																																																																														
															645																650																655																															
aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga																2016																																																														
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly																																																																														
															660																665																670																															
caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga																2064																																																														
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg																																																																														
															675																680																685																															
cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa																2109																																																														
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn																																																																														
															690																695																700																															

ES 2 583 627 T3

<210> 30
 <211> 702
 <212> PRT
 5 <213> *Gallus gallus*

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
 515 520 525

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
 530 535 540

Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
 545 550 555 560

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

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
 580 585 590

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 627 T3

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

ES 2 583 627 T3

<210> 37
 <211> 63
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 37

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

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 20 25 30

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 35 40 45

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 50 55 60

10 <210> 38
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Cebador

20 <400> 38
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

25 <210> 39
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador

30 <400> 39
 ctcgagtaa ttcactgtct gag 23

35 <210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 40

40 Ser Tyr Gln Met Asn
 1 5

45 <210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 41

Ala Ile Asn Lys Phe Gly Asn Ser Thr Gly His Gly Ala Ala Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5
 <210> 42
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 42

His Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Ser Gly Thr Trp Cys Ala Ala Gly Glu
 1 5 10 15

Ile Asp Ala

10
 <210> 43
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 43

Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Met Ser Arg Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Asn Lys Phe Gly Asn Ser Thr Gly His Gly Ala Ala Val
 50 55 60

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

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

Thr Lys His Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Ser Gly Thr Trp Cys Ala Ala
 100 105 110

Gly Glu Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

20
 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT

ES 2 583 627 T3

<213> *Gallus gallus*

<400> 44

5 Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

10 <213> *Gallus gallus*

<400> 45

Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp
1 5

15

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

20 <213> *Gallus gallus*

<400> 46

Ser Gly Asp Ser Thr Asp Thr Ala Val Phe
1 5 10

25

<210> 47

<211> 108

<212> PRT

<213> *Gallus gallus*

30

<400> 47

Gln Ala Ala Ser Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Ala Asn Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Glu Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly Trp
20 25 30

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

ES 2 583 627 T3

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

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

Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105

5 <210> 48
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 48

10 Asp Tyr Asn Met Asp
 1 5

15 <210> 49
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 49

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

20 Gly
 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 50

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

30 <210> 51
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 51

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

ES 2 583 627 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr
 145

5 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 52

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

15 <210> 53
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 53

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys
 1 5

25 <210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 583 627 T3

<400> 54

Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

5 <210> 55
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 55

Gly Leu Phe Cys Ser Val Glu Arg Cys His Tyr Gln Leu Gln Ser Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Leu Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser Gly Asn
 20 25 30

Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser
 35 40 45

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

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

Phe Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro Ser Ser Ser
 85 90 95

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn
 100 105

15 <210> 56
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 56

Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

25 <210> 57
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 57

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

Gly

ES 2 583 627 T3

5 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 58

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
 1 5

10 <210> 59
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 59

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

Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 20 25 30

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr
 35 40 45

Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 50 55 60

Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala
 65 70 75 80

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Lys
 100 105

20 <210> 60
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 60

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

30 <210>61
 <211>7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400>61

ES 2 583 627 T3

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

5
<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 62

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
1 5

10

15
<210> 63
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 63

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

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

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

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

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

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

20

25

30

35

<210> 64
<211> 15
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador

<400> 64
agtcacgacg ttgta 15

<210> 65
<211> 17
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador

ES 2 583 627 T3

<400> 65
caggaaacag ctatgac 17

5
<210> 66
<211> 240
<212> ADN
<213> *Gallus gallus*

10
<400> 66

accatgagcc cactcgtctc ctccctcctg ctccctggccg ccctgccagg tgagggcgct	60
gtggggctct atggggctct atggggctctc agcggggctc tgcgggctca atgggggcca	120
aagggggggt ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg ggccggctc	180
cgcgaggccg tgtggcgcg gctccgtcag cgctttctgt ccttcccac agggcgcgcc	240

15
<210> 67
<211> 1807
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 67

ctttctgggg caggccaggc ctgaccttgg ctttggggca gggagggggc taaggtgagg	60
caggtgggc cagccagggtg cacacccaat gcccatgagc ccagacactg gacgctgaac	120
ctcgcggaca gtttaagaacc caggggctc tgcgcctgg gccagctct gtcccacacc	180
gcggtcacat ggcaccacct ctcttgagc ctccaccaag ggcccatcg tcttcccct	240
ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga	300
ctacttccc gaaccgggtga cgggtgcgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca	360
caocttccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt	420
gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa	480
caccaagggtg gacaagaaag ttggtgagag gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg	540
aagccaggct cagcgtcct gctggagc atcccggcta tgcagcccca gtccagggca	600
gcaaggcagg cccogtctgc ctcttcccc ggaggcctct gcccgccca ctcatgctca	660
gggagagggt cttctggctt tttcccagg ctctgggcag gcacaggcta ggtgccccta	720
accagggcc tgacacaaa ggggcagggt ctgggctcag acctgccaag agccatatcc	780
gggaggacc tgcccctgac ctaagcccac cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc	840

20

ES 2 583 627 T3

tcggacacct tctctcctcc cagattccag taactcccaa tcttctctct gcagagccca 900
aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgccccagg taagccagcc caggcctcgc 960
cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta gagtagcctg catccaggga caggccccag 1020
ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct tcctcagcac ctgaactcct ggggggaccg 1080
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccocctgag 1140
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1200
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1260
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacogtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1320
tacaagtgca aggtctccaa caaagcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1380
gccaaagggtg ggaccctggt ggtgcgaggg ccacatggac agaggccggc tcggcccacc 1440
ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc 1500
acaggtgtac accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac 1560
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 1620
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct 1680
ctacagcaag ctacccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 1740
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg 1800
taaatga 1807

<210> 68
<211> 567
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 68

cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac tttattaagg aataggggga 60
agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc ttcttggctc ccttctata 120
attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc 180
aaacaacaca cccaagggca gaactttggt acttaaacac catcctggtt gcttcttcc 240
tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 300
tctggaactg cctctggtgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 360
cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 420
gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 480
gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 540
aagagcttca acaggggaga gtgttag 567

10

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 583 627 T3

<400> 69

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 1 5 10

5
 <210> 70
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 70

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp
 1 5 10

15
 <210> 71
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

20
 <400> 71

gcggtgacgt tggacgagtc cgggggcggc ctccagatgt ccagaggagg gctcagcctc 60
 gtctgcaagg cctccgggtt cgacttcagc agctatcaga tgaactggat ccgacaggca 120
 cccggcaaag ggctggagtt cgtcgtgct attaacaaat ttgggaatag tacgggtcat 180
 ggggcggcag tgaagggccg tgtcaccatc tcgagggaca acgggcagag cacagtgagg 240
 ctgcagctga acaacctcag ggctgaggac accgccatct acttctgcac aaaacatgcc 300
 tacggttatt gtggtagtgg tacttgggtg gctgctggtg agatcgacgc atggggccac 360
 gggaccgaag tcatcgtctc ctcc 384

25
 <210> 72
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

30
 <400> 72

caggcagcta gcactcagcc gtcctcggtg tcagcgaacc cgggagagac cgtcagatc 60
 acctgctccg ggggtggcag ctatagctat ggctggttcc agcagaagtc tcctggcagt 120
 gccctgtca ctgtgatcta ttacaacaac aagagaccct cggacatccc ttcacgattc 180
 tccggttcca aatccggctc cacgggcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac 240
 gaggctgtct attactgtgg gagtggagac agcactgata ctgctgtatt gggggccggg 300
 acaaccctga ccgtcctagg ccag 324

35
 <210> 73
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 583 627 T3

<400> 73

Asn Tyr Leu Ile Val
1 5

5 <210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 74

Val Ile Ser Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 75

Glu Lys Ile Tyr Asp Asp Tyr Tyr Glu Gly Tyr
1 5 10

25 <210> 76
<211> 118
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 76

ES 2 583 627 T3

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

Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Val Trp Ile Lys Gln
 20 25 30

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

Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr
 50 55 60

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

Ser Asp Glu Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Lys Ile Tyr Asp
 85 90 95

Asp Tyr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Pro Arg His
 100 105 110

Leu Leu Ala Ser Leu Ser
 115

5 <210> 77
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 77

10 Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Leu Gly Ile Gly Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

15 <210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 78

20 Thr Ser Asn Leu His Ser Gly
 1 5

25 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 79

ES 2 583 627 T3

His Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr Phe
1 5

5
<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 80

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser
85 90 95

10
Lys Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser
100 105

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*

<400> 81

Asp Tyr Asn Met Tyr
1 5

20
<210> 82
<211> 17
<212> PRT
25 <213> *Mus musculus*

<400> 82

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

Gly

ES 2 583 627 T3

<210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> *Mus musculus*
 <400> 83

Asp Tyr Asp Asp Gly Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

10 <210> 84
 <211> 113
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 84

Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln
 20 25 30

Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asn
 35 40 45

Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
 50 55 60

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

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

Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ser

20 <210> 85
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 85

Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 1 5 10 15

30 <210> 86
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 583 627 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 86

5 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 87

Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr
1 5

15

<210> 88

<211> 117

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 88

Leu Leu Leu Trp Leu Thr Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln
1 5 10 15

Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr
20 25 30

Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
35 40 45

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

Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln
65 70 75 80

Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Arg Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr
85 90 95

Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110

Lys Leu Asn Ser Arg
115

25

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 89

ES 2 583 627 T3

Asp His Ser Ile His
1 5

5 <210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 90

Tyr Ile Ser Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 91

20 Ser Leu Gly Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25 <210> 92
<211> 114
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 92

ES 2 583 627 T3

Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ser Ile His Trp Val Gln Gln
 20 25 30

Lys Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Pro Gly Asn
 35 40 45

Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
 50 55 60

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

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

Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

5
 <210> 93
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 93

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

10
 <210> 94
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 94

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

20
 <210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25
 <400> 95

Met Gln His Arg Glu Tyr Pro Val Thr
 1 5

ES 2 583 627 T3

5 <210> 96
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 96

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

10 <210> 97
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 97

gcagctgagc tggtaaggcc tgggacttca gtgaaggtgt cctgcaaggc ttctggatac 60
 gccttcacta attacttgat agtgtggata aagcagaggc ctggacaggg ccttgagtgg 120
 attgggggtga ttagtcctgg aagtgggtgt actaactaca atgagaagtt caagggcaag 180
 gcaatactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca 240
 tctgatgagt ttgcgggtga tttctgtgca agagagaaaa tctatgatga ttactacgag 300
 ggggtacttcg atgtctgggg cgcaggacca cgtcaccttc tagcatctct gtca 354

20 <210> 98
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 98

ES 2 583 627 T3

ggtaccagat gtgatatccg gttgacacag actacatcct ccctgtctgc ctctctggga 60
 gacagagtca ccatcagttg cagtgcaagt ctgggcattg gcaattattt aaactgggat 120
 cagcagaaac cagatggaac tgttaaactc ctgatctatt acacatcaaa tttacactca 180
 ggagtcccat caaggttcag tggcagtggg tctgggacag attattctct caccatcagc 240
 aacctggaac ctgaagatat tgccacttac tattgtcagc actatagtaa gcttccgctc 300
 acgttcggtg ctggaccaag c 321

5 <210> 99
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 99

ggggctgagc tggtgaggtc tggggcctca gtgaagatgt cctgcaaggc ttctggctac 60
 tcatttaccg attacaatat gtattgggta aaacagacac ctggacaggg cctggaatgg 120
 attggatata tttatcctgg aatggtggt actaactaca atcagaagtt caagggcaag 180
 gccacattga ctgcagacac atcctccagc acagcctaca tgcagatcag cagcctgaca 240
 tctgaagact ctgcggtcta tttctgtgca agagactatg atgacggggg gtatgctatg 300
 gactactggg gccaaaggac cacggtcacg gtctcctca 339

10

<210> 100
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 100

ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc 60
 ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac 120
 aattatttaa catggtatca gcagaaacag ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat 180
 gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa 240
 tattctctca agatcaatag actgcagcct gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat 300
 ttttggaata ttccgtggac gttcgggtgga ggcaccaagc tgaatagccg c 351

20

<210> 101
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 101

25

ES 2 583 627 T3

gacgctgagt tggatgaaacc cggggcttca gtgaagatat cgtgcaaggc ttctggctac 60
 accttcaactg accattctat tcaactgggtg cagcagaagc ctgaacaggg cctggaatgg 120
 attggatata tttctcccgg aaatggtaat attaagtaca atgagaaatt caagggcaag 180
 gccacactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcaa cagcctgaca 240
 tctgaggatt ctgcagtgta tttctgtaaa agatctctgg gacgtggggg cccgtactac 300
 tttgactact ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca 342

5 <210> 102
 <211> 323
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 102

atattgtgct gactcagget gcaccctctc tacctgtcac tcttgagag tcagtatcca 60
 tctcctgcag gtctagtaag agtctcctgc atagtaatgg caacacttac ttgtattggt 120
 tcttgcagag gccaggccag tctcctcagc tcttgatata tcggatgtcc aaccttgctt 180
 caggagtccc agacagggtc agtggcagtg ggtcaggaac tgctttcaca ctgagaatca 240
 gtagagtgga ggctgaggat gtgggtgttt attactgtat gcaacatcga gaatatccgg 300
 tcacgttcgg ttctggacca aac 323

10

15 <210> 103
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 103

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

20

<210> 104
 <211> 317
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 104

ES 2 583 627 T3

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc gaaacccctc ctaaactcct ggtctatcct 120
 gcactgctta tctatgaggg atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaatcttg tgcatgctga tgacctaat 240
 ttttattact gtcaacacaa tcgtggcagc tttctcccct caagttcggg gcaggtacca 300
 agaaggagat caaacaa 317

5 <210> 105
 <211> 329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 105

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcacctca 60
 ctgattacta catgagctgg gtcogccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120
 ttattagaaa caaagctaag ggttacacaa cagagtacag tgcatctgtg aagggtcggg 180
 tcaccatctc cagagataat toccaaagca tcctctatct tcaaatgaac acctgagag 240
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcccttgac tactggggcc 300
 aagggaccac ggtcacctgc tcctcaaaa 329

10 <210> 106
 <211> 284
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 106

tcaggagata gagtcagtct ttctctcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60
 tggatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggccttctca tcaagtatgc ttcccagctc 120
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180
 atcaacagtg tggagactga agatcttggg atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240
 ccgtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

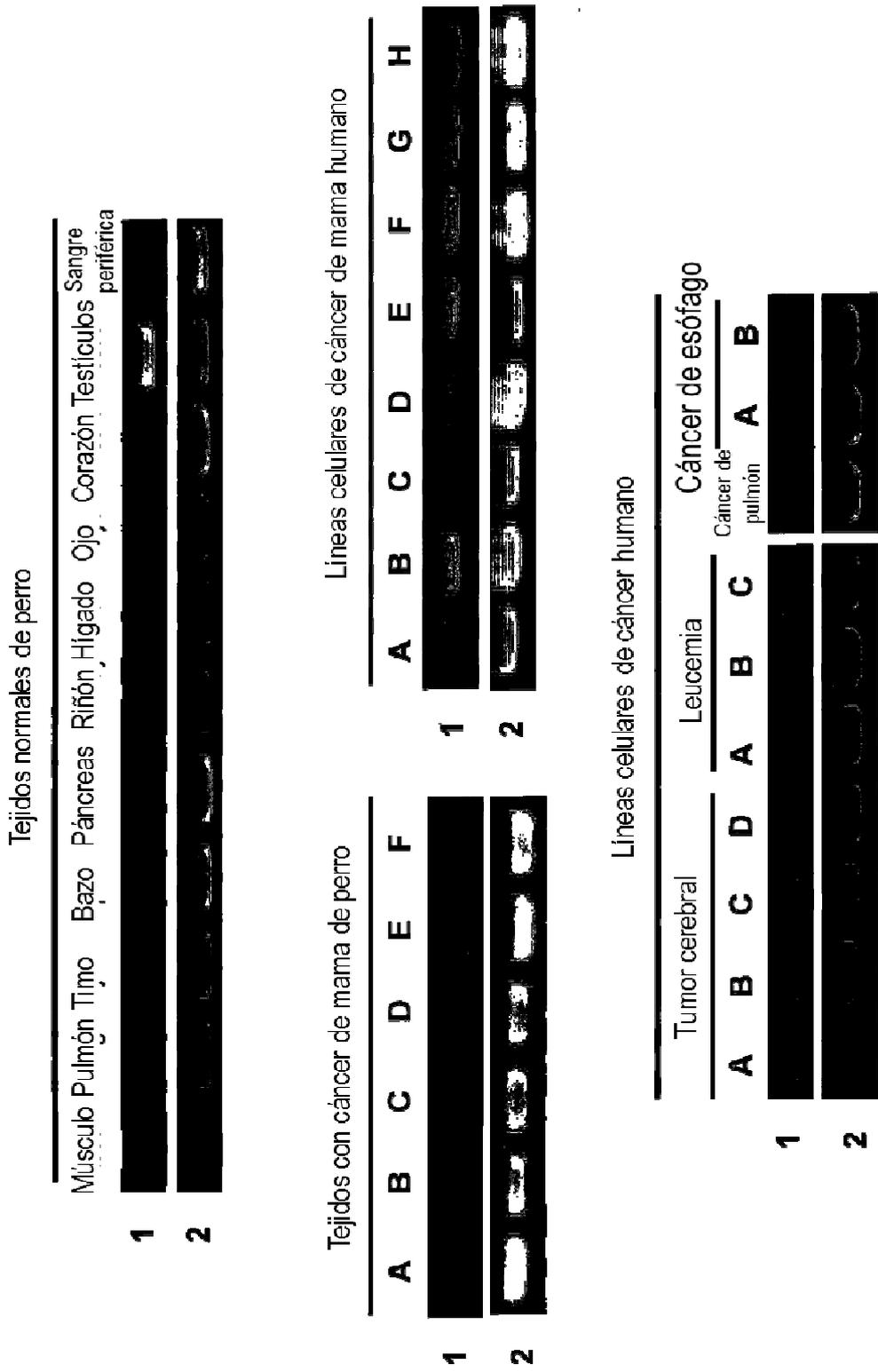
20

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo dirigido contra CAPRIN-1, o un fragmento del mismo, que presenta actividad antitumoral, en donde el anticuerpo o el fragmento se unen a un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 69 o 70 contenidas en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 69 o 70.
2. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido es un polipéptido parcial de CAPRIN-1, en donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias de número par de las SEQ ID NOS: 2 a 30.
3. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.
4. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:
- (i) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 44, 45 y 46;
 - (ii) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 52, 53 y 54;
 - (iii) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 56, 57 y 58 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 60, 61 y 62;
 - (iv) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 73, 74 y 75 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 77, 78 y 79;
 - (v) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 81, 82 y 83 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 85, 86 y 87, o;
 - (vi) una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 89, 90 y 91 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 93, 94 y 95.
5. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son monoclonales.
6. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son policlonales.
7. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que son un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo biespecífico.
8. Una composición farmacéutica que, como principio activo, comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un agente antitumoral.
10. Una combinación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 8 y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.
11. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso como un medicamento.
12. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en un método para tratar y/o prevenir un cáncer.
13. El anticuerpo, el fragmento o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el método comprende administrar a un sujeto el anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 y un agente antitumoral.
14. Un agente antitumoral para su uso en un método para tratar y/o prevenir un cáncer, en donde el método comprende administrar a un sujeto el agente antitumoral y un anticuerpo o un fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 8.
15. El anticuerpo, el fragmento, la composición farmacéutica, la combinación farmacéutica o el agente antitumoral

para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mastocitoma, cáncer de riñón, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico o cáncer colorrectal.

Fig. 1



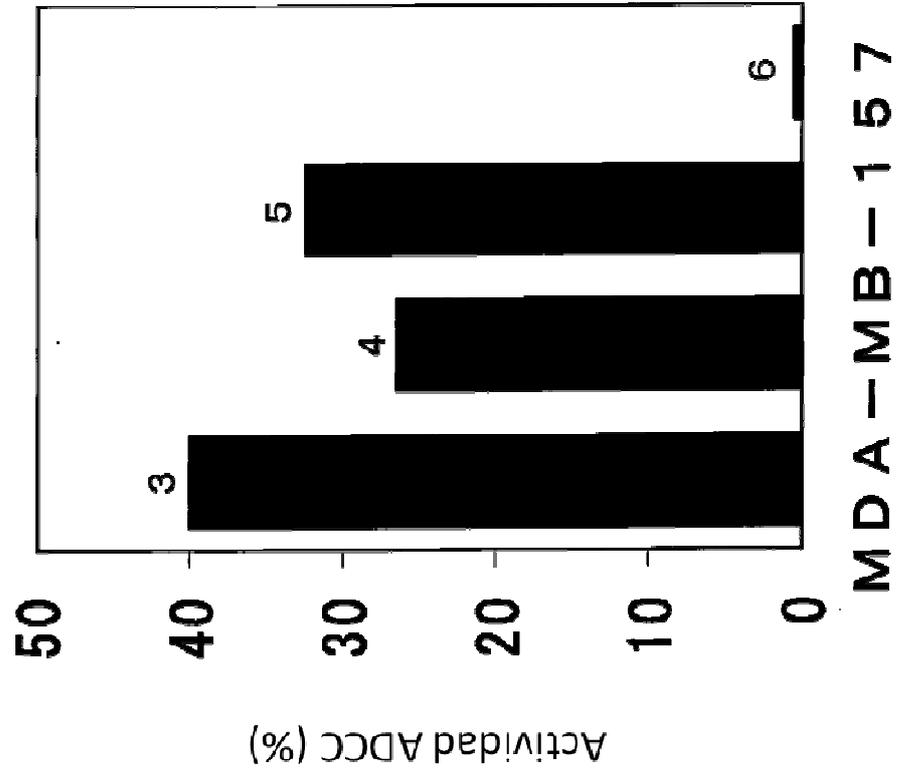


Fig. 2

